

ARCHIVES
D'ANATOMIE MICROSCOPIQUE
ET DE
MORPHOLOGIE EXPÉRIMENTALE

EXTRAIT

MALFORMATIONS GÉNITALES INDUITES
CHEZ LA SOURIS ADULTE
PAR UNE ACTION ŒSTROGÈNE PRÉNATALE

I. — LE MÂLE (PSEUDO-HERMAPHRODISME MÂLE)

Par CLAUDE JEAN

(Laboratoire de Physiologie animale de la Faculté des Sciences
[Directeur : Pr PAUL DELOST], Clermont-Ferrand.)

Tome 57 — N° 2 — 1968

1967

MASSON & C^{ie}, ÉDITEURS
120, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, PARIS (VI^e)



MALFORMATIONS GÉNITALES INDUITES CHEZ LA SOURIS ADULTE PAR UNE ACTION ŒSTROGÈNE PRÉNATALE

I. — LE MÂLE (PSEUDO-HERMAPHRODISME MÂLE)

Par CLAUDE JEAN

(Laboratoire de Physiologie animale de la Faculté des Sciences
[Directeur : P^r PAUL DELOST], Clermont-Ferrand.)

I. — INTRODUCTION ET HISTORIQUE

Si l'action des androgènes sur la différenciation sexuelle du fœtus de mammifère a été facilement admise par la majorité des expérimentateurs, le rôle des œstrogènes a été longtemps discuté. ALLEN, FRANCIS et CRAIG (1925) n'observent pas d'altérations du tractus génital des fœtus de rat, après injection d'hormone folliculaire ovarienne à la mère gravide. Des résultats analogues sont rapportés par PARKES et BELLERBY (1926) après administration d'œstrine à la souris gravide et par DANTCHAKOFF (1936) à la suite de l'injection de folliculine au fœtus de cobaye. Ces premiers résultats négatifs trouvèrent une formulation systématique dans la théorie monohormonique de WIESNER (1934).

Toutefois, COURRIER (1924 et 1930) avait constaté que la folliculine, injectée au cobaye gravide, provoquait la multi-

plication intense des cellules vaginales des fœtus femelles. COURRIER et GROS (1932) complétaient ces premières observations, en démontrant que l'administration de folliculine à la chatte gravide produisait l'hypertrophie de l'utérus, de la corne utérine et la kératinisation du vagin. HAIN (1935 et 1939) décrit des modifications de la région uro-génitale des descendants femelles de rattes ayant reçu de l'œstrine au cours de la gestation.

La féminisation des fœtus mâles, par les œstrogènes, fut rapportée pour la première fois par GREENE, BURRILL et IVY (1938, 1939 et 1940) et GREENE et BURRILL (1939). Les œstrogènes, donnés à la ratte gestante, provoquent l'inhibition du tractus génital mâle et la persistance de structures génitales femelles chez les fœtus mâles. Des phénomènes sensiblement analogues sont décrits chez

le fœtus de souris par RAYNAUD (1939 *a*, *b*, *c*, *d*, 1941 et 1942 *b*). Chez l'opossum, MOORE (1939) constate que les œstrogènes provoquent à la fois le développement des canaux de Wolff et de Müller des fœtus des deux sexes; ces faits sont retrouvés par BURNS (1939 *a*, *b*, 1940 et 1942 *a*, *b*, *c*), mais cet auteur attribue l'hypertrophie des canaux de Wolff à une dilatation d'origine mécanique et non à une action directe des œstrogènes. Après ses premiers échecs de 1936, DANTCHAKOFF (1938) observe que les œstrogènes sont capables de stimuler l'utricule prostatique du fœtus mâle de cobaye. Récemment, l'action de l'œstradiol a été étudiée de façon systématique sur l'appareil génital externe du fœtus de rat (MOREAU, 1964; MAROIS, 1968).

Nos connaissances sur le rôle des œstrogènes dans l'intersexualité expérimentale et la différenciation du sexe du fœtus mâle peuvent se résumer de la façon suivante :

La gonade. Chez le rat et la souris, le testicule n'a pu être modifié dans le sens d'une intersexualité vraie. Les seules modifications observées sont, chez certains fœtus de souris, la persistance de lambeaux d'épithélium germinatif à la surface du testicule (RAYNAUD, 1942 *b*). C'est BURNS (1950, 1955 et 1956) qui, pour la première fois, chez les mammifères, a transformé le testicule en ovotestis puis en véritable ovaire.

Le tractus génital mâle. Chez le rat et la souris, les œstrogènes provoquent une très forte inhibition du tractus mâle qui se traduit par la régression et la disparition de parties importantes des canaux de Wolff, l'arrêt du développement ou l'absence de glandes annexes (vésicules séminales, bourgeons prostatiques, glandes de Cowper), le cloisonnement du

sinus uro-génital qui donne naissance à un urètre ventral et à un cordon vaginal, la formation d'organes génitaux externes de type femelle. GREENE, BURRILL et IVY, et RAYNAUD constatent également que les testicules sont fréquemment en position ectopique. Des précisions relatives à ce sujet ont été apportées par RAYNAUD, qui a montré que les œstrogènes injectés directement au fœtus (RAYNAUD, 1957 et 1958), ou à la souris gravide (A. RAYNAUD et J. RAYNAUD 1958), produisent une atrophie de l'appareil gubernaculaire des fœtus mâles.

Persistance d'ébauches hétérologues. Chez les fœtus mâles, intersexués, persistent des parties plus ou moins importantes des canaux de Müller. Chez le rat, ne subsistent que des parties limitées de ces canaux, alors que chez la souris, avec des doses égales ou supérieures à 5 000 µg de dipropionate d'œstradiol, ces canaux sont souvent complets et différenciés en trompes, cornes utérines et corps utérin. De plus, chez la souris, ces canaux sont hypertrophiés et souvent plus développés que chez les femelles. Les hormones œstrogènes, injectées au cours de la gestation, sont capables de provoquer la féminisation des fœtus mâles de rat et de souris, de sorte qu'à la naissance, ces individus sont caractérisés par l'inhibition de leur tractus génital et la persistance d'ébauches hétérologues parfois bien différenciées. Les répercussions d'un tel traitement sur la vie sexuelle post-natale de ces intersexués ont été abordées par GREENE, BURRILL et IVY (1940). Toutefois, en raison de la grande mortalité fœtale provoquée par les œstrogènes, le devenir des malformations sexuelles chez les individus adultes n'a pas été étudié de façon systématique. Dès lors qu'il nous fut possible d'obtenir

un nombre suffisant d'adultes (433 descendants des deux sexes), nous nous sommes attaché à décrire les malformations génitales morphologiques et structurales à la puberté, leur évolution au cours de la vie, leurs répercussions sur la vie sexuelle de ces animaux et les per-

turbations fonctionnelles qu'elles peuvent entraîner, et que seule une étude faite après la puberté pouvait révéler. L'ensemble de ce travail a fait l'objet de publications préliminaires : JEAN (1966, 1967 *a*, *b*), JEAN et DELOST (1964 *a*, *b*, 1965 *a*, *b* et 1967 *a*, *b*).

II. — MATÉRIEL ET TECHNIQUES

ANIMAUX ET CONDITIONS D'ÉLEVAGE. Ces expériences ont été réalisées sur des souris albinos de souche Swiss, élevées à la température de $23^{\circ} \pm 1^{\circ}$, nourries d'aliment complet et d'eau, donnés *ad libitum*.

FÉCONDATIONS. L'étude de l'action des hormones sexuelles au cours de la gestation nécessite la connaissance précise de la date de fécondation. Les femelles sont mises en présence de mâles le soir à 19 heures et retirées le matin à 9 heures; celles qui présentent un bouchon vaginal sont isolées. La présence du bouchon vaginal indique que le coït a eu lieu, mais la gestation n'intervient que dans environ 70 % des cas. Nous choisissons, comme date de fécondation, la moitié du temps écoulé entre 19 heures et 9 heures, soit 2 heures du matin; de cette façon, elle est évaluée à ± 7 heures.

INJECTIONS HORMONALES. L'œstrogène injecté est le dipropionate d'œstradiol (Laboratoire Roussel), en solution huileuse. Une injection unique est faite à 13 jours 7 heures ± 7 heures, car à ce stade, chez le fœtus de souris, on trouve encore les deux systèmes de gonoductes, le sinus uro-génital et le tubercule génital indifférenciés, alors que les gonades sont déjà différenciées.

PRÉLÈVEMENT DES FŒTUS. Les effets de l'œstradiol sur le déroulement de la gestation, la parturition, la mortalité des fœtus et la croissance des descendants sont rapportés ailleurs (JEAN, 1967 *c*). Signalons seulement, ici, que les œstrogènes provoquent une très forte mortalité fœtale et péri-natale (tableau I). D'autre part, dans la majorité des cas, l'œstradiol retarde ou inhibe la partu-

rition, ce qui entraîne la mort de tous les fœtus. Aussi, ce type d'expérimentation nécessite la mise en jeu d'un grand nombre de souris gestantes. Les 433 animaux adultes obtenus dans ces recherches sont les survivants de 1 816 fœtus nés de 244 femelles gravides. L'inhibition de la mise bas rend obligatoire le prélèvement des fœtus par césarienne. Chez les souris Swiss, la mise bas a lieu dans la nuit du 19^e au 20^e jour. Dans les premières expériences, nous avons opéré un peu avant la date normale du terme, mais dans ces conditions, les nouveau-nés sont petits et survivent difficilement, si bien que nous avons pratiqué la césarienne quelques heures après le moment supposé du terme. Après anesthésie de la mère, les fœtus sont extraits des cornes utérines et nettoyés avec du papier filtre. Les nouveau-nés sont cyanosés et le rythme respiratoire est imperceptible, il est nécessaire de les stimuler, ce qui les fait se contracter et respirer de façon saccadée et irrégulière; au bout de quelques minutes, le nouveau-né acquiert une ventilation régulière. Les nouveau-nés sont alors donnés à des mères de remplacement qui viennent de mettre bas. Ainsi, les nouveau-nés de mères traitées sont élevés par des mères témoins, ce qui élimine la possibilité, après la naissance, d'un apport par le lait maternel d'œstradiol injecté et incomplètement résorbé.

SACRIFICE ET TECHNIQUES HISTOLOGIQUES. A l'autopsie, l'appareil génital est disséqué, puis fixé au Bouin-acide acétique; après inclusion à la paraffine, tous les organes génitaux sont coupés en série à 8 μ , puis colorés à l'hémalum-éosine.

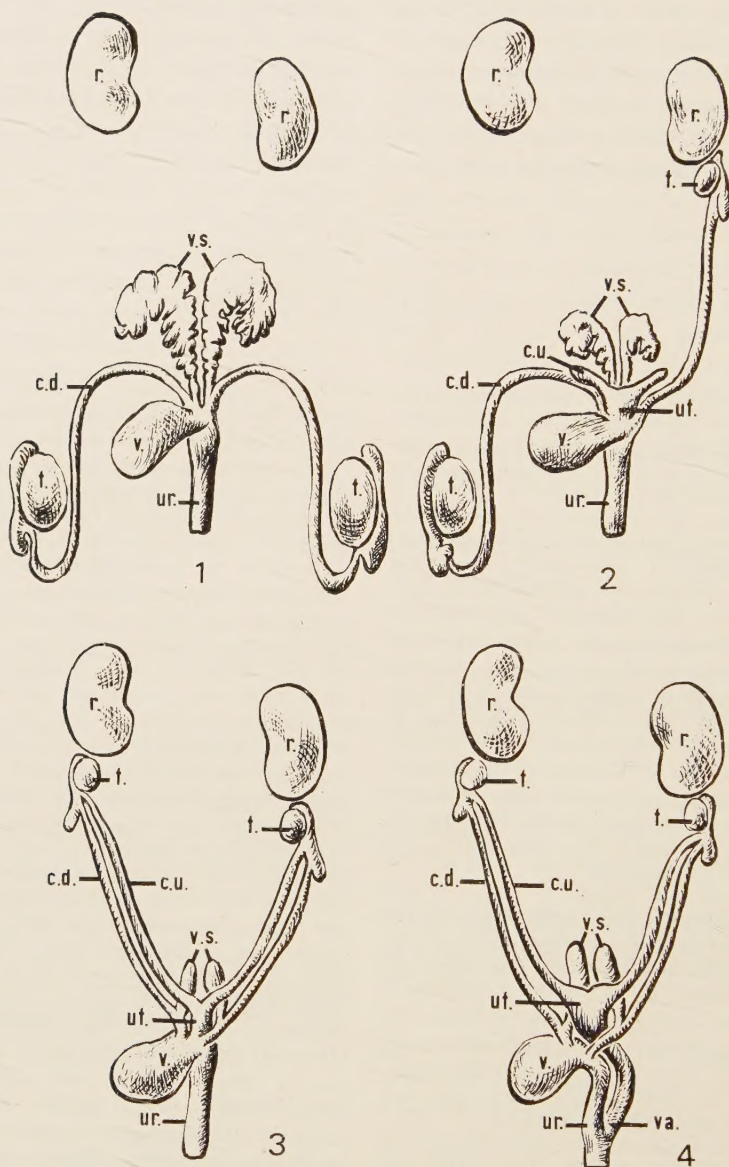


PLANCHE 1. — Représentation schématique de quelques exemples de l'ectopie testiculaire, des modifications des vésicules séminales et de la persistance de structures génitales femelles chez des mâles intersexués âgés de 35 jours (2, 3) et de 90 jours (4), issus de mères traitées par 200 μ g à 1 000 μ g d'œstradiol (2) et par 5 000 μ g d'œstradiol (3, 4).

1. Témoin âgé de 35 jours.

2. Ectopie unilatérale sous-rénale; persistance des extrémités caudales des cornes utérines et de l'utérus.

TABLEAU I. — ACTION DES ŒSTROGÈNES INJECTÉS A LA MÈRE GESTANTE SUR LA MORTALITÉ FŒTALE ET POSTNATALE (nombre absolu : N. et %).

		Doses d'œstradiol (µg)				
		100	200	500	1 000	5 000
Nombre de mères traitées.		22	30	17	26	149
Nombre de fœtus.		181	277	123	224	1015
Nodules de résorption.	N. %	28 15,5	17 6,1	15 12,6	30 13,3	139 13,6
Nouveau-nés lysés.	N. %	5 2,7	17 6,1	11 9,2	16 7,1	150 14,7
Nouveau-nés morts.	N. %	20 11,0	46 16,6	20 16,8	40 17,8	131 12,8
Nouveau-nés vivants.	N. %	128 70,7	197 71,1	77 64,7	138 61,6	595 58,6
Nouveau-nés morts de 0 à 24 heures.	N. %	63 49,2	89 45,1	48 62,3	69 50,0	433 72,7
Descendants parvenus à l'âge adulte.	N. %	65 50,8	108 54,9	29 37,7	69 50,0	162 27,3

III. — LE TRACTUS GÉNITAL DES INTERSEXUÉS A LA PUBERTÉ

1° TECHNIQUES

Des souris de souche Swiss reçoivent au 14^e jour de la gestation une injection unique de dipropionate d'œstradiol de 100, 200, 500,

1 000 ou 5 000 µg. Les descendants, élevés par des mères de remplacement jusqu'au sevrage, sont sacrifiés à l'âge de 35 jours. 85 mâles sont examinés et leur tractus génital étudié en totalité sur coupes histologiques sérieées (19 témoins, 16 pour la dose de 100 µg,

3. Ectopie bilatérale sous-rénale; inhibition de la flexure craniale et des lobulations des vésicules séminales; persistance des deux cornes utérines complètes, de l'utérus et de la partie craniale du vagin.

4. Ectopie bilatérale sous-rénale; inhibition de la flexure craniale et des lobulations des vésicules séminales; persistance de deux cornes utérines complètes, de l'utérus et d'un vagin complet qui débouche dans l'urètre près de l'orifice vaginal.

(c.d., canal déférent; c.u., corne utérine; r., rein; t., testicule; ur., urètre; ut., utérus; v., vessie; va., vagin; v.s., vésicules séminales.)

12 pour la dose de 200 μg , 12 pour la dose de 500 μg , 16 pour la dose de 1 000 μg et 10 pour la dose de 5 000 μg).

La dissection minutieuse, sous loupe bino-culaire, du tractus génital de ces animaux révèle l'existence d'importantes altérations macroscopiques dans le cas de la dose de 5 000 μg ; pour les doses comprises entre 100 μg et 1 000 μg , les malformations n'apparaissent qu'à l'examen histologique. Les principales modifications induites par le traitement hormonal sont les suivantes : des troubles du testicule, marqués par la cryptorchidie et des lésions du tube séminifère et de la glande interstitielle ; l'inhibition du développement du tractus génital mâle, qui se traduit par la féminisation des organes génitaux externes et l'atrophie des glandes annexes et des voies génitales; la persistance, à côté du tractus génital mâle, d'un tractus génital femelle qui, dans certains cas, est complet et différencié en trompes, cornes utérines, utérus et vagin (Planche 1).

2° MORPHOLOGIE DES ORGANES GÉNITAUX EXTERNES ET DES GLANDES ANNEXES

A. LES ORGANES GÉNITAUX EXTERNES

Huit animaux sur dix ont des organes génitaux externes profondément modifiés.

Distance ano-génitale. Alors que chez les témoins de 35 jours elle mesure 13 mm chez le mâle et 6 mm chez la femelle, chez les mâles issus de mères traitées par 5 000 μg d'œstradiol, elle ne dépasse pas 10 mm (tableau II). La distance ano-génitale a une longueur sensiblement normale chez trois animaux, une valeur intermédiaire entre le type mâle et le type femelle chez cinq, et une valeur de type femelle chez deux.

Scrotum. Chez 60 % des individus, le scrotum est absent, la région périnéale étant identique à celle d'une femelle. Chez un mâle, l'hémiscrotum gauche est bien développé, alors que l'hémi-

scrotum droit n'est pas formé; il existe un raphé médian; la pilosité est peu importante du côté du scrotum.

Pénis. Il est modifié chez 60 % des individus. Ses dimensions sont équivalentes à celles du clitoris, et, dans 50 % des cas, le repli balano-préputial est incomplet, il entoure seulement la face ventrale du pénis. Le méat urinaire reste situé à l'apex du pénis, il n'y a donc pas hypospadias.

Ces diverses malformations, qui touchent les organes génitaux externes, peuvent apparaître indépendamment l'une de l'autre ou bien simultanément, chez un même individu; dans le cas extrême, ces altérations réalisent des organes génitaux externes typiquement femelles.

B. LES GLANDES ANNEXES

Si les lobes prostatiques, les glandes coagulantes et les glandes de Cowper ne sont pas le siège de malformations macroscopiques, par contre, les vésicules séminales et les glandes préputiales sont très modifiées.

1° VÉSICULES SÉMINALES. Les œstrogènes ont une action sur leur développement pondéral et morphologique.

Modifications pondérales. Le poids moyen de la vésicule séminale est diminué (sauf pour la dose de 200 μg), chez tous les mâles issus de mères traitées (tableau II). Cette atrophie est particulièrement nette pour la dose de 5 000 μg .

Modifications morphologiques. Dans le lot 5 000 μg , la forme des vésicules séminales est profondément affectée; leur flexure craniale est absente, leurs lobulations sont inhibées en nombre et en taille : la glande ressemble à un canal lisse et rectiligne. L'inhibition de la

TABLEAU II. — DÉVELOPPEMENT DU TRACTUS GÉNITAL MÂLE DE SOURIS MÂLES ÂGÉES DE 35 JOURS ISSUES DE MÈRES TRAITÉES PAR L'ŒSTRADIOL A DIFFÉRENTES DOSES.

		Doses d'œstradiol (µg)					
		Témoins	100	200	500	1 000	5 000
Tête de l'épididyme. Canal déférent.	Hauteur de l'épithélium (µ).	24±0,6	25±0,7	24±0,8	24±0,4	25±0,4	24±0,6
	Diamètre total (µ).	616±20	661±22	649±30	623±23	573±14	454±27
	Diamètre de la lumière (µ).	367±20	353±40	400±25	343±21	320±9	244±17
	Épaisseur du muscle (µ).	125±6	154±19	124±9	141±11	127±6	105±9
	Hauteur de l'épithélium (µ).	32±2	40±4	31±1	30±1	25±1	27±1
Vésicule séminale.	Poids (mg).	29,9±2,2	17,6±1,8	26,1±1,9	20,5±2,2	17,5±1,3	8,4±1,9
	Épaisseur du muscle (µ).	34±2	45±3	30±1	34±1	36±1	36±4
	Hauteur de l'épithélium (µ).	20±0,4	19±0,8	20±0,3	20±0,3	18±0,3	16±0,6
Prostate ventrale.	Hauteur de l'épithélium (µ).	14±0,5	14±0,7	14±0,3	15±0,3	14±0,3	16±0,5
D.A.G.	Longueur (mm).	13±0,09	13±0,3	12±0,3	12±0,3	12±0,3	10±0,6

flexure craniale et des lobulations ex-
plique, au moins en partie, l'atrophie
pondérale.

2° GLANDES PRÉPUTIALES. 60 % des
mâles issus de mères traitées par 5 000 µg
d'œstradiol ont des glandes préputiales
très atrophiées; toutefois, elles gardent
un aspect normal.

3° HISTOLOGIE DU TRACTUS GÉNITAL

L'étude histologique en série des dif-
férentes parties du tractus génital révèle
l'existence de deux types fondamentaux
de malformations : l'inhibition du trac-
tus génital mâle et la persistance de struc-
tures génitales typiquement femelles.

A. LE TRACTUS GÉNITAL MÂLE

Pour apprécier objectivement l'état de stimulation des structures génitales mâles, différentes mensurations sont effectuées : hauteur de l'épithélium des effecteurs mâles (tête de l'épididyme, canal déférent, vésicules séminales et prostates ventrales), et mesure du diamètre total, du diamètre de la lumière et de l'épaisseur de la couche musculaire du canal déférent.

a) *Les glandes annexes.*

Vésicules séminales. En dehors des modifications morphologiques et pondérales déjà signalées, l'épithélium est très faiblement stimulé chez 30 % des mâles du lot 5 000 µg. Chez certains individus, l'épithélium, pluristratifié, est formé de petites cellules aplaties, dont le cytoplasme peu abondant est dépourvu de granules sécrétoires. La sécrétion éosino-phile, qui normalement remplit la lumière de la glande, est peu abondante. Ces faits traduisent, probablement, une déficience de la sécrétion androgène du testicule.

Glandes coagulantes. L'examen histologique ne révèle pas de modifications du développement, ni de l'état de stimulation de ces glandes.

Lobes prostatiques. Chez deux mâles, dont la mère avait reçu 5 000 µg d'œstradiol, les prostates sont totalement atrophiées; les prostates ventrales, peu développées, sont formées de quelques rares acini; toutefois, l'état de stimulation de l'épithélium des acini reste convenable. Chez un individu, les prostates sont absentes. Chez tous les autres mâles, les lobes prostatiques sont développés et stimulés.

Glandes de Cowper. Elles ne semblent pas affectées, ni dans leur développement, ni dans leur stimulation.

Glandes préputiales. Elles sont très atrophiées par rapport aux témoins, bien que leur structure soit normale.

b) *Voies génitales.*

Epididyme. Certaines modifications apparaissent, au niveau de l'épididyme, uniquement avec la dose de 5 000 µg, chez 30 % des individus. Leur taille est fortement réduite au niveau de la tête, du corps et de la queue. Sur les coupes histologiques, les sections du canal épидидymaire sont moins nombreuses et très espacées par un tissu conjonctif dense. Par contre, l'épithélium est bien stimulé: il est formé de cellules hautes ciliées, à noyau basal et à cytoplasme apical abondant. Chez tous les autres animaux, les épидидymes sont normaux.

Canaux déférents. Avec les doses de 100, 200 et 500 µg, le canal déférent n'est pas modifié. Avec 1 000 µg, le diamètre total du canal est diminué, cette involution portant essentiellement sur le diamètre de la lumière. Avec 5 000 µg, la réduction, encore plus marquée, touche à la fois le diamètre de la lumière et l'épaisseur du muscle. La hauteur de l'épithélium est sensiblement abaissée avec les doses de 1 000 et 5 000 µg. Ces faits, comme pour la vésicule séminale, indiquent une certaine déficience de la sécrétion testiculaire.

Canaux éjaculateurs. Chez un mâle issu d'une mère traitée par 5 000 µg, il n'y a pas de canaux éjaculateurs: l'extrémité caudale des canaux déférents n'est pas formée et ne se différencie pas en ampoule déférentielle; la vésicule séminale, seule, débouche dans l'urètre. Chez

un autre animal du même lot, le même phénomène est observé du côté droit, alors que du côté gauche le canal éjaculateur est normal. Dans tous les autres cas, les canaux éjaculateurs sont normaux.

c) *Pénis.*

On retrouve sur les sections histologiques les malformations observées macroscopiquement. Le repli balano-préputial est très incomplet; il n'entoure pas entièrement l'urètre, ce qui rappelle la morphologie du tubercule génital de la souris femelle nouveau-née.

B. LES STRUCTURES GÉNITALES FEMELLES

L'étude histologique en série du tractus génital des mâles révèle la persistance de structures génitales femelles, même avec des doses d'œstradiol relativement faibles, comme 200 µg.

a) *Trompes et cornes utérines.*

Avec les doses de 200 et 500 µg, persistent les parties caudales des deux *cornes utérines*, près du col de la vessie. A ce niveau, les deux canaux déférents sont réunis dans une même gaine de mésenchyme, et les cornes utérines apparaissent au sein de ce mésenchyme, entre les deux canaux déférents, en arrière de l'urètre et en avant des vésicules séminales. Leur diamètre est très variable d'un individu à l'autre; dans certains cas, il peut être supérieur à celui du canal déférent. Les extrémités caudales des cornes utérines ont souvent une structure atypique, plus particulièrement dans

le cas des faibles doses. De forme rectangulaire, elles sont dilatées par une très grande lumière, bordées d'un épithélium unistratifié, à cellules cylindriques hautes, dont les noyaux basophiles, disposés radialement, contiennent deux ou trois grosses granulations et un nucléole apparent. Le cytoplasme de ces cellules est apical, abondant et légèrement basophile; c'est un épithélium müllérien typique, apparemment bien stimulé, mais qui semble avoir gardé un aspect embryonnaire encore peu différencié (la muqueuse ne décrit pas de replis, il n'y a pas de glandes utérines) (Planche 2, fig. 5). La corne est entourée par une mince couche de mésenchyme et, parfois, par quelques fibres musculaires.

Avec 1 000 µg et surtout 5 000 µg, de nombreux individus possèdent des cornes utérines beaucoup plus développées, quelquefois complètes. Fréquemment, la partie craniale de la corne utérine est différenciée en une véritable *trompe*, toujours située au voisinage de la tête de l'épididyme. Cette structure peut être englobée à l'intérieur même de l'épididyme (Planche 2, fig. 2), juxtaposée à lui (Planche 2, fig. 4), ou à proximité (Planche 2, fig. 1). La trompe est toujours entourée par une couche de mésenchyme assez dense et parfois par quelques fibres musculaires. Le diamètre de la trompe, dont la moyenne est de 746 µ, varie selon les individus et peut atteindre 2 mm. Sa structure histologique est absolument identique à celle d'une trompe d'une femelle témoin du même âge. L'épithélium est formé de cellules cylindriques hautes, à noyaux ovaires disposés radialement et à cytoplasme très abondant. L'extrémité apicale des cellules est garnie de cils très épais qui constituent une véritable bordure en brosse. La muqueuse décrit de nom-

breuses villosités évoquant l'aspect frangé du pavillon de la trompe d'une femelle (Planche 2, fig. 3).

Quand à la trompe fait suite une corne utérine, celle-ci est située hors de l'épididyme; elle descend le long du trajet du canal déférent, auquel elle est accolée à l'intérieur de la même gaine mésentérique, si bien qu'à l'œil nu on ne peut la distinguer. Dans la partie moyenne et caudale de la corne utérine, la structure est différente de celle que nous avons décrite pour les doses de 200 et 500 μ g; beaucoup plus différenciée, elle est comparable à celle d'une corne utérine d'une femelle témoin. La lumière est bordée d'un épithélium müllérien typique, dont les cellules ont une hauteur de 20 μ ; cet épithélium, généralement stimulé, décrit des villosités, bien qu'il n'y ait pas de glandes utérines (Planche 2, fig. 7). Dans quelques cas, sur une courte longueur de la corne utérine, l'épithélium était dégénéré ou absent. Autour de la muqueuse, se sont différenciés un endomètre et un myomètre. Les mensurations, effectuées sur les animaux issus de mères traitées par 5 000 μ g, montrent que la corne utérine a un diamètre moyen

de 328 μ et que le myomètre, épais de 125 μ , est plus développé que l'endomètre.

Chez la plupart des animaux étudiés, la partie la plus caudale des cornes utérines subit certaines transformations : le diamètre est plus important que dans la région moyenne, la section n'est plus circulaire et prend des formes variables, l'endomètre et le myomètre disparaissent ou sont considérablement réduits (Planche 3, fig. 1).

b) *Utérus.*

Les parties caudales des cornes utérines fusionnent pour constituer un corps utérin, situé dorsalement, par rapport à l'urètre, entre les deux ampoules déférentielles (Planche 3, fig. 2). Le développement de cet utérus est variable selon les animaux; il atteint au maximum 1 mm de diamètre. Sa section transversale a généralement une forme carrée ou rectangulaire, plus rarement en X, structure analogue à celle d'un utérus d'une femelle normale.

Avec les doses de 200 à 1 000 μ g, l'épithélium de l'utérus est simple, sans villosités.

PLANCHE 2. — Persistance de structures génitales femelles chez des mâles intersexués âgés de 35 jours, issus de mères traitées par 200 μ g d'œstradiol (5) et par 5 000 μ g d'œstradiol (1, 2, 3, 4, 6, 7, 8).

1. Trompe hors de l'épididyme ($\times 50$).
2. Trompe dans l'épididyme ($\times 125$).
3. La même à un plus fort grossissement ($\times 320$) pour montrer le développement des franges de l'épithélium.
4. Volumineuse trompe juxtaposée à l'épididyme ($\times 50$).
5. Petite corne utérine accolée au canal déférent ($\times 125$).
6. Corne utérine très développée accolée au canal déférent ($\times 32$).
7. La même à un plus fort grossissement ($\times 125$) pour montrer le développement de l'endomètre et du myomètre.
8. Volumineuse corne utérine dont la lumière est dilatée, avec un endomètre et un myomètre peu développés ($\times 50$).

(c. d., canal déférent; c. u., corne utérine; é., épидидyme; tr., trompe.)

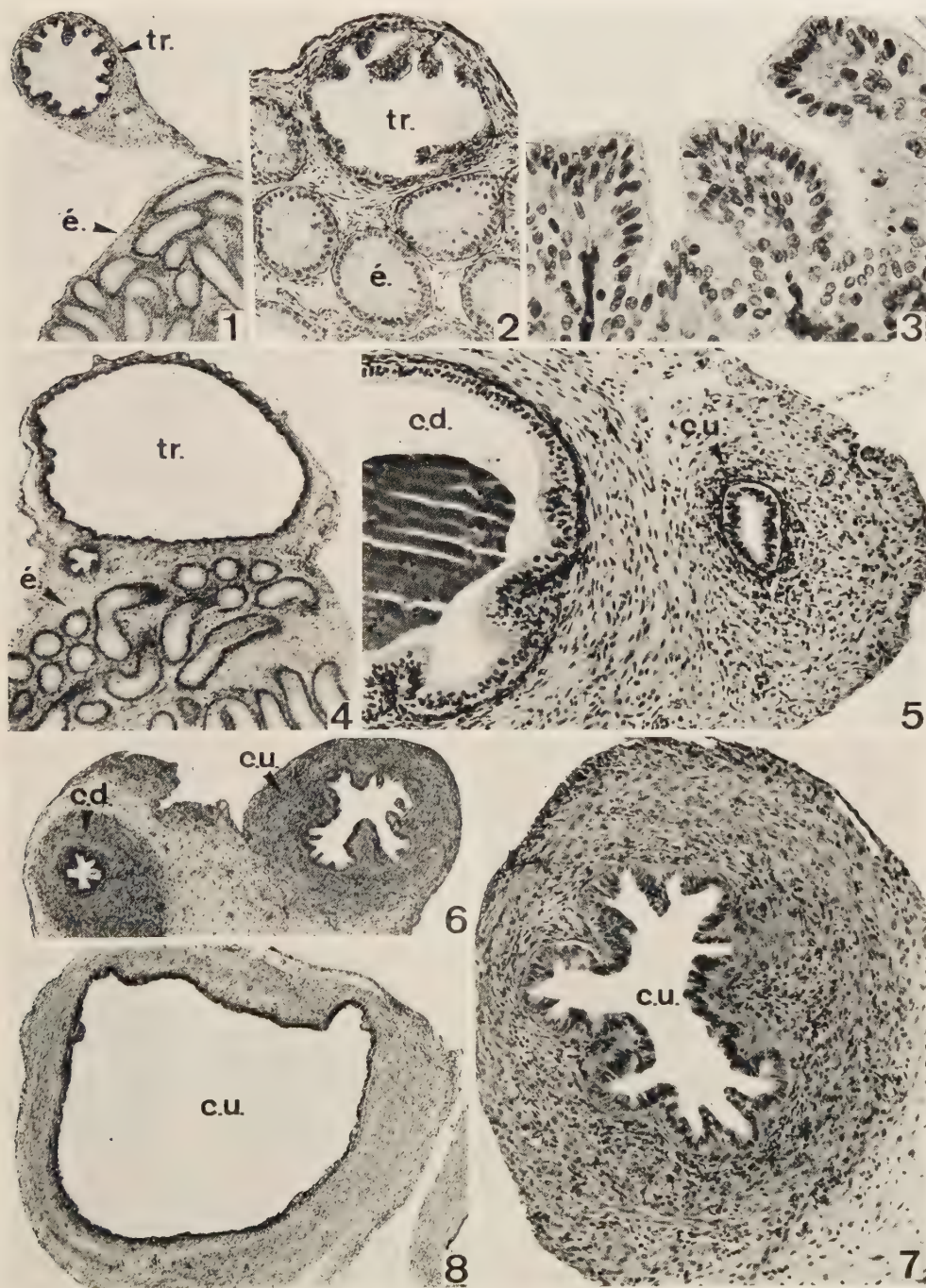


PLANCHE 2.

sités. Avec 5 000 μg , il est plus différencié et décrit de nombreux replis; dans certains cas, il est entouré d'une couche musculaire épaisse de 400 μ .

La structure de l'épithélium utérin présente d'importantes variations en fonction du niveau considéré. Dans la partie craniale et moyenne, l'épithélium est typiquement müllérien, semblable à celui de la corne utérine. Dans la partie la plus caudale de l'utérus, on voit apparaître, au sein des cellules müllériennes hautes, de petites cellules à noyaux arrondis, sans cytoplasme, probablement de type sinusaire.

c) Vagin.

Dans la majorité des cas, l'utérus est prolongé par un organe de dimensions plus réduites, que nous pensons pouvoir assimiler au col utérin et à la partie supérieure du vagin de la femelle. Cette structure vaginale est généralement constituée

par de petites cellules de type sinusaire; de place en place, il existe des lambeaux d'épithélium müllérien et même, dans quelques cas, le vagin est bordé sur toute sa longueur par deux épithéliums superposés: une couche basale sinusaire et une couche müllérienne superficielle (Planche 3, fig. 8).

L'épithélium vaginal forme parfois, surtout avec les plus fortes doses, de nombreux replis; à la périphérie, on retrouve quelques fibres musculaires. Chez certains individus, traités par les faibles doses, le vagin est constitué uniquement par un massif compact de cellules sinusaires, sans lumière.

Dans quelques cas, au niveau du col utérin et du vagin, apparaissent des diverticules très développés, qui débouchent dans la lumière vaginale, plus caudalement, et qui représentent probablement l'ébauche du *fornix vaginae*.

Les modes de relation avec les autres structures (urètre et canaux éjaculateurs)

PLANCHE 3. — Persistance de structures génitales femelles chez des mâles intersexués âgés de 35 jours (1 à 6) et de 90 jours (7 et 8), issus de mères traitées par l'œstradiol à la dose de 1 000 μg (1 à 6) et de 5 000 μg (7 et 8).

1. Extrémités caudales des deux cornes utérines situées entre les canaux déférents ($\times 50$).
2. Les cornes utérines forment un corps utérin situé entre les canaux déférents ($\times 50$).
3. L'utérus est suivi d'un vagin situé entre les canaux déférents et l'urètre ($\times 50$).
4. Le vagin se bifurque et débouche dans l'urètre au niveau du *colliculus seminalis* ($\times 50$).
5. Section sagittale montrant les deux cornes utérines, l'utérus et le vagin ($\times 50$).
6. Section sagittale montrant l'utérus et le vagin débouchant dans l'urètre à côté du canal éjaculateur ($\times 50$).
7. Utérus très développé dont la muqueuse est bien différenciée ($\times 32$).
8. La même que la précédente à un plus fort grossissement ($\times 320$) pour montrer la constitution de l'épithélium utérin formé de deux couches distinctes: l'une superficielle müllérienne, l'autre profonde walphigienne métaplasique.

(c. d., canal déférent; c. éj., canal éjaculateur; c. u., corne utérine; ur., urètre; ut., utérus; va., vagin; v. s., vésicules séminales.)



PLANCHE 3.

sont complexes et de nature variable; trois types peuvent être distingués :

α) *Jonction directe avec l'urètre*. Le vagin débouche dans l'urètre sans avoir de relations avec les autres structures mâles. Pour les doses de 200 et 500 µg, on observe uniquement ce mode de jonction entre le vagin et l'urètre (Planche 4, fig. 1). Le vagin se jette dans l'urètre au niveau du *colliculus seminalis*. A cet endroit, sur la face dorsale de l'urètre, apparaît une dépression profonde, formée par un massif mésenchymateux qui s'enfonce dans la lumière urétrale. De chaque côté de cette dépression, débouchent les canaux excréteurs des glandes coagulantes qui sont très développés. A l'intérieur de la dépression, sur les bords latéraux du massif de mésenchyme, les deux canaux éjaculateurs se jettent dans l'urètre. Le vagin débouche dans l'urètre, entre les deux canaux éjaculateurs (Planche 3, fig. 4 et 6).

Au niveau de sa jonction avec l'urètre, le vagin subit des modifications structurales; il prend la forme d'un V très évasé, dont la pointe est dirigée dorsalement et dont les deux branches rejoignent la lumière urétrale sur les bords latéraux du massif mésenchymateux. Parfois, le vagin se sépare en deux canaux distincts qui se jettent, séparément, dans l'urètre. D'autre part, on voit apparaître, au sein des cellules sinusaires, un épithélium müllérien qui remplace parfois complètement l'épithélium vaginal, de sorte que les branches du V ou les deux canaux formés par leur séparation ressemblent à des canaux müllériens.

Les travaux de RAYNAUD (1942 a) chez la souris, ont montré qu'au cours de l'embryogenèse, dans les deux sexes, les canaux de Müller sont reliés à la paroi dorsale du sinus uro-génital par deux cor-

dons sinusaires dont les extrémités distales fusionnent en formant un pont épithélial incurvé, surmonté par un cordon cylindrique. Cette structure constituera une partie de l'*utricule prostatique* chez le mâle et sera intégrée au cordon vaginal chez la femelle. La bifurcation du vagin, que nous observons chez nos animaux, rappelle l'*utricule prostatique* décrit par RAYNAUD, chez la souris nouveau-née. Cette structure, que nous n'avons pas retrouvée chez les mâles témoins, aurait donc été maintenue par les œstrogènes. D'autre part, RAYNAUD a constaté que chez la femelle, les extrémités inférieures des canaux de Müller persistent après avoir formé le corps utérin, et que, chez le mâle, on les retrouve accolées dans la partie supérieure de l'*utricule prostatique*. Les deux canaux à épithélium müllérien, que nous avons décrits au niveau du *colliculus seminalis*, représentent, probablement, les extrémités inférieures, distinctes des deux canaux de Müller, qui ont persisté et se sont développées. Dans de rares cas, le vagin ne subit pas ces remaniements morphologiques et débouche en un seul point dans l'urètre, entre les deux canaux éjaculateurs.

β) *Relation avec les canaux éjaculateurs*. Dans les lots de 1 000 et 5 000 µg, très fréquemment, le vagin se divise en deux canaux distincts qui vont fusionner chacun avec un canal éjaculateur; puis chaque canal ainsi formé se jette dans l'urètre au niveau du *colliculus seminalis* (Planche 4, fig. 3). Parfois, les deux canaux formés par la jonction du canal éjaculateur et du canal issu du vagin se joignent en un canal unique qui débouche dans l'urètre (Planche 4, fig. 4). Les deux canaux issus de la bifurcation du vagin contiennent des éléments müllériens et sinusaires, sont plus allongés que dans le cas précédent, et représentent

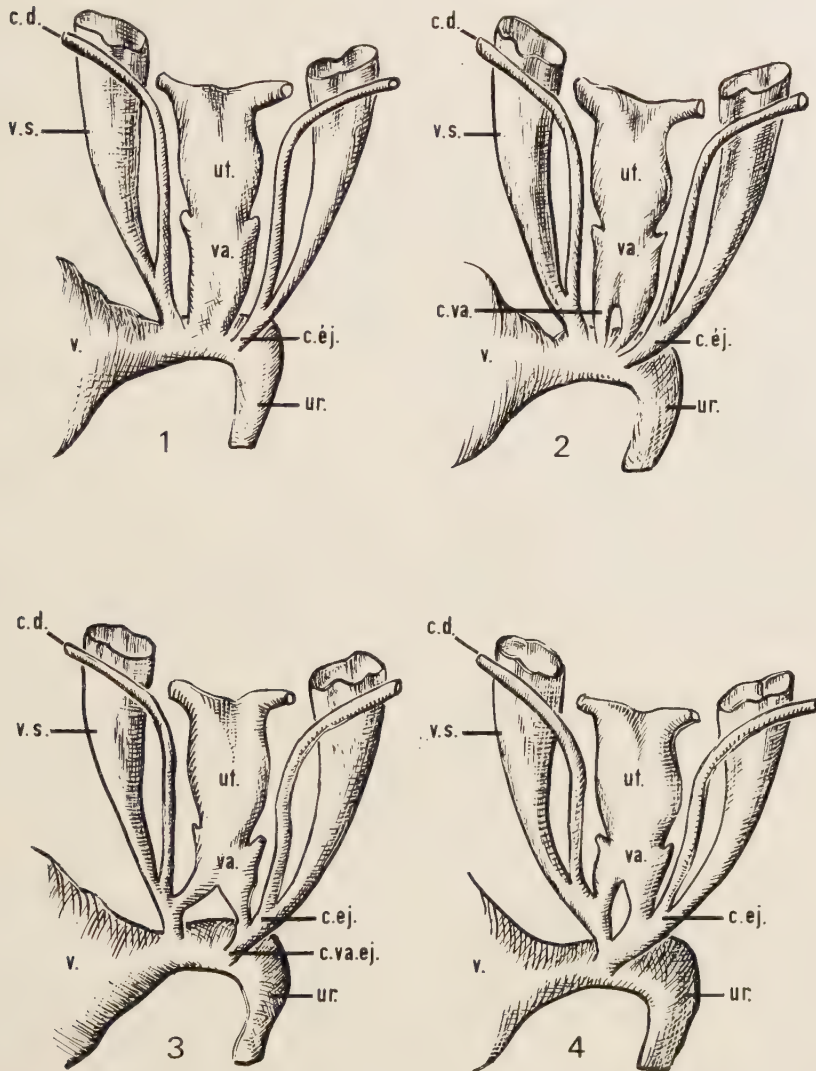


PLANCHE 4. — Représentation schématique des différents modes de relation du vagin avec l'urètre et les canaux éjaculateurs chez les souris mâles intersexuées.

1. Le vagin débouche directement dans l'urètre.

2. L'extrémité caudale du vagin se bifurque en deux canaux vaginaux qui débouchent séparément dans l'urètre.

3. Chaque canal vaginal rejoint le canal éjaculateur correspondant pour former un canal commun vagino-éjaculateur; les deux canaux vagino-éjaculateurs débouchent séparément dans l'urètre.

4. Les deux canaux vagino-éjaculateurs, formés par la réunion d'un canal vaginal et d'un canal éjaculateur, fusionnent en un canal unique avant de déboucher dans l'urètre.

(*c. d.*, canal déférent; *c. éj.*, canal éjaculateur; *c. va.*, canal vaginal; *c. va. éj.*, canal vagino-éjaculateur; *ur.*, urètre; *ut.*, utérus; *v.*, vessie; *va.*, vagin; *v. s.*, vésicules séminales.)

probablement les cordons sinusaires embryonnaires.

RAYNAUD (1942 *a*) a montré que la partie caudale des canaux éjaculateurs était constituée par des cordons cellulaires d'origine sinusaire. Les canaux de Wolff, chez l'embryon de souris, débouchent de part et d'autre des canaux de Müller dans le sinus uro-génital. RAYNAUD (1942 *b*) a constaté, chez la souris mâle nouveau-née, après injection d'œstradiol à la mère gravide, une hypertrophie de l'utricule prostatique, ce qui entraîne la soudure du cordon sinusaire wolffien au cordon sinusaire müllérien correspondant. Ces observations expliquent la fusion que nous avons observée entre le canal issu de la bifurcation du vagin et le canal éjaculateur. La fusion en un organe unique, des deux canaux

ainsi formés, doit être secondaire à une hypertrophie encore plus considérable (au cours de la vie embryonnaire) des cordons sinusaires wolffiens et müllériens et de l'utricule prostatique.

γ) *Terminaison sans ouverture.* Dans quelques cas, le vagin ne présente pas d'ouverture dans l'urètre ni dans les canaux éjaculateurs; il se termine en cul-de-sac.

d) *Relations entre la dose d'œstradiol injectée, la fréquence et le développement des structures génitales femelles.*

L'examen du tableau III montre que le développement maximal des structures femelles est obtenu avec la plus

TABLEAU III. — FRÉQUENCE EXPRIMÉE EN % ET LONGUEUR MOYENNE (L) EN μ DES DIFFÉRENTES STRUCTURES GÉNITALES FEMELLES PERSISTANT CHEZ LES SOURIS MÂLES ÂGÉES DE 35 JOURS, ISSUES DE MÈRES TRAITÉES PAR L'ŒSTRADIOL PENDANT LA GESTATION.

		Doses d'œstradiol (μ g)					
		Témoins	100	200	500	1 000	5 000
Nombre d'animaux.		12	16	12	12	16	10
Trompes.	%	0	0	0	0	6	100
	L	0	0	0	0	1 350 $\pm$ 5	1 446 $\pm$ 286
Cornes utérines.	%	0	0	63	75	93	100
	L	0	0	520 $\pm$ 185	175 $\pm$ 34	693 $\pm$ 210	3 215 $\pm$ 560
Utérus.	%	0	0	63	75	93	90
	L	0	0	522 $\pm$ 160	438 $\pm$ 90	374 $\pm$ 28	861 $\pm$ 157
Vagin.	%	0	0	63	75	93	90
	L	0	0	536 $\pm$ 125	517 $\pm$ 56	536 $\pm$ 77	725 $\pm$ 71

forte dose d'œstradiol utilisée (5 000 μ g). La dose injectée a également une action très nette sur la fréquence des différentes structures génitales femelles qui persistent chez les mâles (les trompes n'apparaissent qu'à partir de 1 000 μ g). La fréquence des différentes parties de la corne utérine est variable : les extrémités caudales persistent le plus facilement, les parties craniales et médianes n'étant obtenues qu'avec de très fortes doses d'œstrogène.

4° CONCLUSIONS

A. L'INHIBITION DU TRACTUS GÉNITAL MÂLE n'est manifeste que pour la dose de 5 000 μ g, avec laquelle apparaissent de graves altérations portant sur les or-

ganes génitaux externes et sur le développement et l'état de stimulation des voies génitales et des glandes annexes.

B. LA PERSISTANCE DE STRUCTURES GÉNITALES FEMELLES : des ébauches hétérologues persistent avec des doses relativement faibles d'œstradiol (200 μ g). Chez ces individus intersexués coexistent un tractus génital mâle normal et des ébauches sexuelles femelles bien différenciées. Les œstrogènes sont donc capables de maintenir des structures génitales femelles sans modifier le tractus mâle. Avec 5 000 μ g, ces structures peuvent être complètes (trompes, cornes utérines, utérus, vagin), et ces individus, dont les organes génitaux externes tendent à prendre le type femelle, sont de véritables pseudo-hermaphrodites expérimentaux.

IV. — LE TRACTUS GÉNITAL DES INTERSEXUÉS A L'ÂGE ADULTE. RÉACTION DES STRUCTURES GÉNITALES FEMELLES A UN TRAITEMENT ŒSTROGÉNIQUE

Il était intéressant de connaître l'évolution de la puberté à l'âge adulte, des malformations de l'appareil génital, provoquées par les œstrogènes chez les descendants mâles.

Onze mâles traités et dix mâles témoins sont étudiés à l'âge de 90 jours.

A. MORPHOLOGIE DES ORGANES GÉNITAUX EXTERNES ET DES GLANDES ANNEXES

1° DESCRIPTION DU TRACTUS GÉNITAL CHEZ LE MÂLE INTERSEXUÉ ADULTE

Ce travail porte exclusivement sur des mâles issus de mères traitées par 5 000 μ g d'œstradiol, car avec cette dose, pratiquement tous les individus présentent de profondes altérations du tractus génital, notamment la persistance de struc-

tures génitales femelles. La dissection révèle des malformations voisines de celles que nous avons décrites à l'âge de 35 jours. La configuration du tractus génital de ces mâles intersexués adultes est caractérisée par la coexistence d'un tractus génital mâle présentant une certaine inhibition

et d'un tractus génital femelle complet qui, dans certains cas, a subi une hypertrophie considérable.

a) *Les organes génitaux externes.*

Distance ano-génitale. Elle est fortement diminuée chez tous les animaux, sa valeur étant intermédiaire entre le type mâle et le type femelle. Il faut remarquer que la distance ano-génitale n'a pas augmenté chez les mâles issus de mères traitées (10 mm à 35 jours, 10,5 mm à 90 jours), alors que chez les témoins, elle est passée de 13 à 17 mm.

Scrotum. Il est absent chez 91 % des individus; il ne s'est donc pas développé depuis l'âge de 35 jours, date à laquelle il manquait chez 70 % des mâles.

Pénis. Il est atrophié ou malformé chez 45 % des individus. Le repli balano-préputial entoure incomplètement l'urètre. Un individu présente un hypospadias typique : ce mâle a été pris pour une femelle, car il avait une distance ano-génitale très courte, un pénis atrophié, avec à la base un orifice commun à l'urètre et au vagin; c'est le seul cas, dans notre expérimentation, avec un orifice génital externe commun au vagin et à l'urètre.

b) *Les glandes annexes.*

Vésicules séminales. Les modifications pondérales et morphologiques sont identiques à celles de 35 jours. Le poids moyen de la vésicule séminale a fortement augmenté; il passe de $8,4 \pm 1,9$ mg à $41,3 \pm 7,0$ mg; toutefois, il reste très inférieur à celui des témoins ($129,1 \pm 4,3$ mg). Chez de nombreux individus, on retrouve l'inhibition de la flexure

craniale et des lobulations de la vésicule séminale (Planche 4, fig. 1, 2 et 3).

Glandes préputiales. Elles restent atrophiées dans 70 % des cas.

B. HISTOLOGIE DU TRACTUS GÉNITAL

L'étude des coupes en série confirme une certaine inhibition de l'appareil génital mâle et la persistance de structures femelles.

a) *Le tractus génital mâle.*

1° LES GLANDES ANNEXES

Vésicules séminales. A la puberté, l'épithélium était atrophié chez 30 % des individus. A l'âge adulte, la hauteur moyenne de l'épithélium séminal est de $18 \pm 0,6 \mu$ chez les traités et de $21 \pm 0,4 \mu$ chez les témoins, et l'épithélium n'est pas stimulé chez 4 individus sur onze (36 %).

Lobes prostatiques. Ils sont atrophiés chez deux animaux et absents chez un autre; leur épithélium est parfois faiblement stimulé, sa hauteur moyenne est de $17 \pm 0,7 \mu$ chez les témoins et de $15 \pm 0,6 \mu$ chez les traités.

Glandes coagulantes, glandes de Cowper, glandes préputiales. Comme à 35 jours, les glandes coagulantes et les glandes de Cowper ont un développement et une structure identiques à ceux des témoins, alors que les glandes préputiales restent atrophiées.

2° VOIES GÉNITALES

Epididymes. Ils sont atrophiés chez 50 % des animaux. Les phénomènes de dégénérescence du canal épидидymaire sont plus accentués qu'à 35 jours. Dans de nombreux cas, l'épididyme est envahi

par du tissu conjonctif et par des leucocytes.

Canaux déférents. Chez les onze mâles examinés, les canaux déférents sont complets. Par rapport aux animaux de 35 jours, le diamètre, fortement accru, passe de $454 \pm 27 \mu$ à $653 \pm 23 \mu$, mais reste très inférieur à celui des témoins ($839 \pm 22 \mu$). Cette inhibition du canal déférent porte sur le diamètre de la lumière et sur l'épaisseur du muscle; la hauteur de l'épithélium est également diminuée.

Canaux éjaculateurs. Ils sont normaux et complets chez tous les mâles de cette série.

b) Les structures génitales femelles.

On retrouve pratiquement chez tous les animaux un tractus génital femelle parfaitement différencié en trompes, cornes utérines, utérus et partie craniale du vagin (Planches 5 et 6). Ces structures ont une fréquence analogue à celle de 35 jours (tableau IV). De la même manière, les parties caudales et craniales des cornes utérines persistent plus fréquemment que les parties moyennes.

Cependant, chez certains individus, ces structures ont subi des modifications importantes par rapport à l'état qu'elles

présentaient à 35 jours; deux types d'évolution peuvent être distingués :

1° STRUCTURES GÉNITALES FEMELLES NON MODIFIÉES. Chez six des onze animaux étudiés, le tractus génital femelle est absolument identique à celui décrit chez les mâles à la puberté. Il n'a subi aucune modification, ni dans son développement, ni dans sa structure épithéliale; les cornes utérines et l'utérus sont bordés d'un épithélium typiquement müllérien, le vagin par des cellules sinusaires.

Chez un seul individu (seul cas observé dans notre expérimentation), le tractus génital femelle est complet et tout à fait comparable à celui d'une femelle témoin; les trompes et les cornes utérines sont différenciées, l'utérus est suivi d'un vagin dont la muqueuse bien développée décrit de nombreux replis. En général, chez les mâles intersexués, la partie du vagin qui subsiste est relativement courte et se termine au niveau du *colliculus seminalis*. Au contraire, chez cet individu, le vagin est long et s'étend du col utérin jusqu'à l'orifice vaginal, qui se trouve à la base du pénis. L'urètre débouche dans la partie basse du vagin, formant ainsi un canal uro-génital unique qui s'ouvre à l'extérieur. Le tractus génital mâle est complet, mais les vésicules séminales

TABLEAU IV. — FRÉQUENCE, LONGUEUR MOYENNE ET DIAMÈTRE DES STRUCTURES GÉNITALES FEMELLES PERSISTANT CHEZ LES SOURIS MÂLES ÂGÉES DE 90 JOURS, ISSUES DE MÈRES TRAITÉES PAR 5 000 μ g D'ŒSTRADIOL.

Structures femelles	Trompes	Cornes utérines	Utérus et vagin
Fréquence (%).	81	100	100
Longueur (μ).	$1\,168 \pm 232$	$2\,939 \pm 410$	$3\,062 \pm 638$
Diamètre (μ).	639 ± 45	791 ± 64	$2\,073 \pm 418$

sont fortement inhibées et les organes génitaux externes très atrophiés ressemblent à ceux d'une femelle. Le cas de cet intersexué est remarquable, car il possède à la fois un tractus génital mâle et un tractus génital femelle, dont toutes les structures sont parfaitement bien différenciées (Planche 5, fig. 4).

2° STRUCTURES GÉNITALES FEMELLES MODIFIÉES. Chez cinq autres mâles de cette série, le tractus génital femelle a subi une évolution profonde qui porte à la fois sur le développement et sur la structure épithéliale.

a) *Hypertrophie des structures.* L'utérus et le vagin ont subi une hypertrophie considérable; leur volume est parfois plus important que chez une femelle témoin de même âge. Cet hyperdéveloppement aboutit, dans certains cas, à la formation de véritables tumeurs qui atteignent la taille d'une sphère de 1 cm de diamètre, et qui font saillie dans l'abdomen. Sur les sections histologiques, la tumeur est très souvent remplie de sécrétions et de débris cellulaires. Dans un seul cas, le vagin ne débouche pas dans l'urètre et se termine en cul-de-sac; l'accumulation de débris cellulaires non évacués pourrait alors expliquer l'hyper-

trophie de cet organe par des phénomènes de distension. Dans les quatre autres cas, le vagin ayant des relations avec l'urètre, ce qui a permis le rejet des cellules dégénérées, il faut admettre la possibilité d'une hypertrophie par stimulation hormonale post-pubertaire, comme le suggère l'état de l'épithélium vaginal (Planche 5, fig. 5; Planche 6, fig. 5 et 6).

b) *Réaction de l'épithélium utérin et vaginal.* L'épithélium müllérien, qui, à 35 jours, bordait ces structures, a subi de profonds remaniements, au point qu'il devient impossible de distinguer l'utérus de la partie vaginale, ces deux formations ayant alors le même revêtement épithélial. Dans cet ensemble utéro-vaginal, on rencontre soit un épithélium pavimenteux métaplasique très épais de type malpighien (3 cas), soit un épithélium fortement kératinisé (2 cas), absolument identique à la muqueuse vaginale d'une femelle en œstrus; la kératinisation intéresse la totalité du vagin et de l'utérus et remonte jusqu'à la base des cornes utérines.

Chez ces individus, nous n'avons noté aucune réaction particulière au niveau des trompes et des cornes utérines, dont

PLANCHE 5. — Evolution, spontanée, après traitement post-natal par des œstrogènes et après castration, du tractus génital femelle entre la puberté et l'âge adulte chez des mâles intersexués, issus de mères traitées par 5 000 µg d'œstradiol.

1, 2, 3. Mâles adultes recevant des œstrogènes après la puberté. Développement des cornes utérines et de l'utérus. Inhibition de la flexure craniale et des lobulations de la vésicule séminale.

4, 5, 6. Mâles adultes non traités par les œstrogènes après la naissance.

4. Développement d'un vagin complet.

5. Hypertrophie spontanée de l'utérus.

6. Hypertrophie de l'utérus réalisant une véritable tumeur chez un mâle castré à la puberté.

(c. d., canal déférent; c. u., corne utérine; g. p., glandes préputiales; r., rein; t., testicule; ut., utérus; v., vessie; va, vagin; v. s., vésicules séminales.)

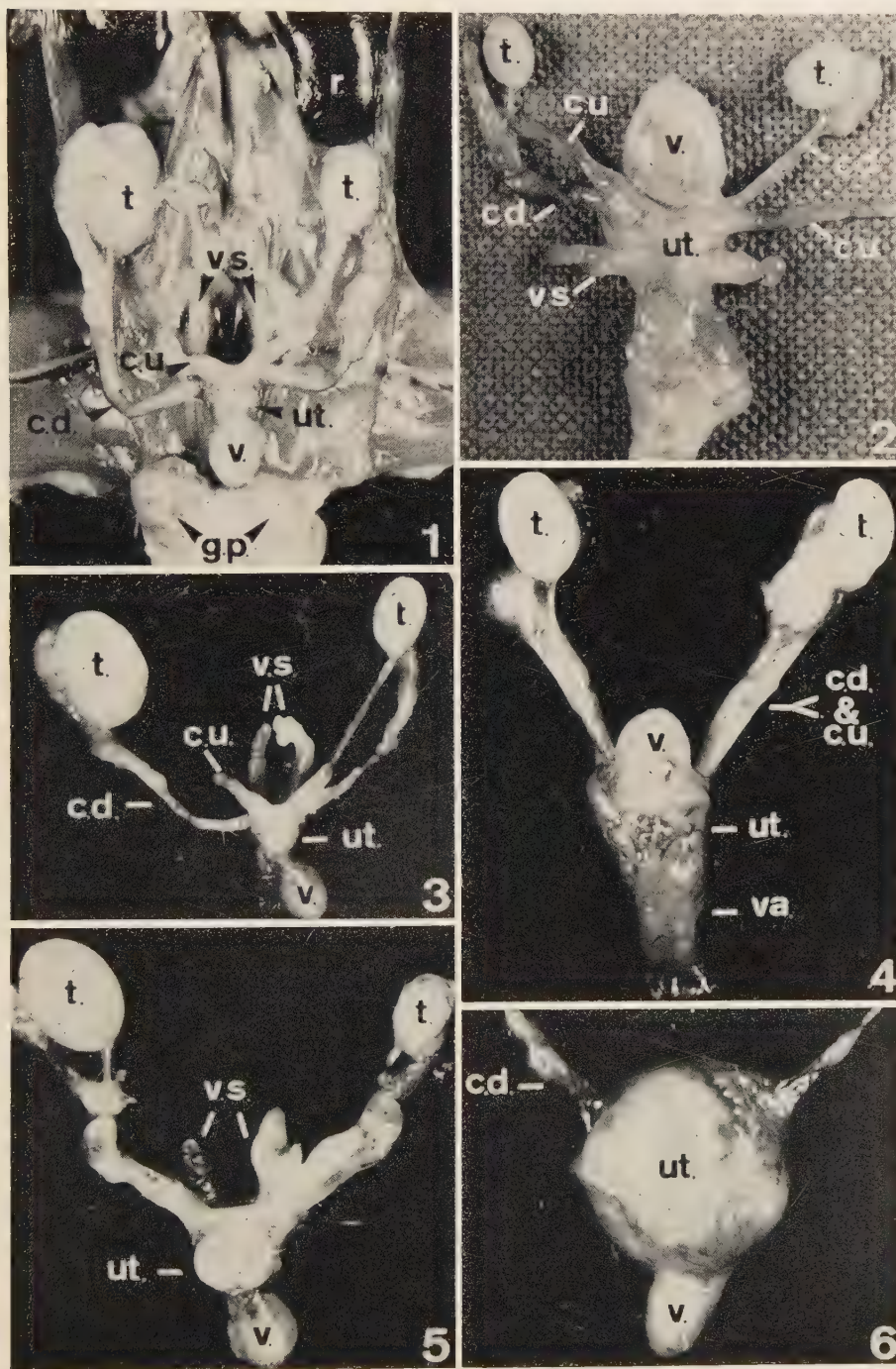


PLANCHE 5.

la structure est semblable à celle des animaux de 35 jours; cependant, leur diamètre est en général augmenté.

2° EFFET D'UN TRAITEMENT ŒSTROGÉNIQUE POST-NATAL SUR LES STRUCTURES GÉNITALES FEMELLES DU MÂLE INTERSEXUÉ ADULTE

A. TRAITEMENT ŒSTROGÉNIQUE PRÉPUBERTAIRE

Six mâles nés de mères traitées par 1 000 µg d'œstradiol reçoivent 100 µg de dipropionate d'œstradiol au 8^e jour, puis 500 µg au 20^e jour; ils sont sacrifiés à l'âge de 35 jours. Six mâles nés de mères non traitées reçoivent le même traitement post-natal et servent de témoins.

Nous n'insisterons pas sur les effets d'un traitement œstrogénique post-natal précoce sur le tractus génital mâle, effets qui ont fait l'objet d'études récentes (MAQUEO et KINCL, 1964; HEINRICH, POU-MEAU-DELILLE et TRAMEZZANI, 1964; ARAI, 1964). On trouvera un exposé complet sur ce sujet dans une revue de JACOBSON (1965). Rappelons, simplement, que ces auteurs ont constaté, à la suite d'injections d'œstrogènes au cours des premiers

jours de la vie, chez le rat, une atrophie testiculaire et une dégénérescence de la lignée spermatique à la puberté. De plus, HEINRICH et coll. rapportent une cryptorchidie fréquente et de nombreux cas d'hypospadias; ARAI observe une kératinisation de la vésicule séminale.

a) *Etude des témoins.*

Chez les six mâles issus de mères témoins et recevant deux injections d'œstradiol au cours de leur vie post-natale (au 8^e et au 20^e jour), on note, à la puberté, une atrophie importante de l'appareil génital. Les organes génitaux externes sont très modifiés : la distance ano-génitale est de type femelle, le pénis atrophié et le scrotum absent. Les testicules, cryptorchides, sont engagés dans le canal inguinal; les glandes annexes sont atrophiées. Histologiquement, les testicules présentent un arrêt de la spermatogenèse et une atrophie de la glande interstitielle.

b) *Etude des intersexués.*

Chez les six mâles issus de mères traitées par 1 000 µg d'œstradiol et recevant deux injections post-natales d'œstra-

PLANCHE 6. — Evolution du tractus génital femelle chez des mâles intersexués âgés de 35 jours, issus de mères traitées par 1 000 µg d'œstradiol, après traitement prépubertaire par les œstrogènes (1, 2, 3, 4), et chez des mâles intersexués âgés de 90 jours, issus de mères traitées par 5 000 µg d'œstradiol, non traités par les œstrogènes après la naissance (5 et 6).

1. Hypertrophie de la corne utérine (× 32).
2. Kératinisation de l'utérus (× 50).
3. Métaplasie de l'épithélium du vagin et de la vésicule séminale (× 50).
4. Hypertrophie et kératinisation du vagin (× 32).
5. Hypertrophie et kératinisation spontanées du vagin (× 32).
6. Kératinisation et desquamation de l'épithélium vaginal (× 50).

(c. d., canal déférent; c. éj., canal éjaculateur; c. u., corne utérine; ut., utérus; va., vagin; v. s., vésicule séminale.)



PLANCHE 6.

diol aux 8^e et 20^e jours, le tractus génital et les structures génitales femelles sont profondément modifiés.

1° LE TRACTUS GÉNITAL MÂLE

L'action de ce traitement sur le tractus génital mâle se traduit par l'atrophie complète de la plupart des structures et par une forte réaction métaplasique au niveau des dérivés du sinus uro-génital (Planche 6, fig. 3).

— *Atrophie du tractus mâle.* Elle touche à la fois les canaux excréteurs et les glandes annexes et se rencontre chez tous les individus. Ces structures ont un développement extrêmement réduit et leurs épithéliums ne présentent aucune stimulation. Cette atrophie est beaucoup plus importante que chez les mâles intersexués qui ne reçoivent pas d'œstrogènes après la naissance.

— *Réaction métaplasique.* Les canaux excréteurs des glandes coagulantes, les acini prostatiques, l'extrémité la plus caudale des canaux déférents et des vésicules séminales, les canaux éjaculateurs, certaines parties de l'urètre et les canaux excréteurs des glandes de Cowper sont le siège d'une intense réaction métaplasique épidermoïde (Planche 5, fig. 3 et 4). Toutes ces structures dérivant du sinus uro-génital, il est normal, en accord

avec l'hypothèse de ZUCKERMAN (1940), qu'elles réagissent d'une manière métaplasique aux œstrogènes. Les extrémités caudales des canaux déférents et des vésicules séminales, en amont du canal éjaculateur, ne sont normalement pas issues du sinus uro-génital, mais comme le canal éjaculateur est formé en partie d'éléments sinusaires, ceux-ci ont pu migrer sous l'action des œstrogènes et contaminer la base des déférents et des vésicules séminales, ce qui expliquerait alors la kératinisation de ces structures. Ces phénomènes de métaplasie ont été décrits chez la souris mâle nouveau-née par RAYNAUD (1942 *b*) et par LACASSAGNE (1933) chez la souris mâle adulte après traitement œstrogénique post-natal. La réaction métaplasique se produit, aussi, chez les mâles témoins de nos expériences, qui reçoivent uniquement un traitement œstrogénique, post-natal.

2° LE TRACTUS GÉNITAL FEMELLE (tableau V)

— *Trompes.* Chez deux animaux persiste une trompe, et chez trois autres les deux trompes. L'œstradiol injecté au cours de la vie post-natale ne semble pas avoir modifié le développement ni la structure de cet organe.

— *Cornes utérines.* Chez trois animaux,

TABLEAU V. — FRÉQUENCE, LONGUEUR MOYENNE ET DIAMÈTRE MOYEN DES STRUCTURES GÉNITALES FEMELLES PERSISTANT CHEZ LES SOURIS MÂLES ÂGÉES DE 35 JOURS, ISSUES DE MÈRES TRAITÉES PAR 1 000 μ G D'ŒSTRADIOL APRÈS TRAITEMENT ŒSTROGÉNIQUE POST-NATAL.

Structures femelles	Trompes	Cornes utérines	Utérus et vagin
Fréquence (%).	100	100	100
Longueur (μ).	1 357 $\pm$ 256	2 736 $\pm$ 225	2 194 $\pm$ 290
Diamètre (μ).	512 $\pm$ 59	905 $\pm$ 234	1 666 $\pm$ 73

elles sont complètes, chez deux autres persistent uniquement les extrémités caudales et, chez un individu, la corne gauche est présente entièrement, alors que seule la partie caudale de la droite subsiste. Le diamètre et la longueur moyenne de ces cornes sont considérablement augmentés par les œstrogènes (tableau V). Certaines cornes utérines ont un diamètre égal à celui d'une corne de femelle témoin, de même âge (Planche 6, fig. 1). Leur structure est nettement différenciée en myomètre et endomètre et, dans quelques cas, il existe des glandes utérines dans le chorion.

— *Utérus et vagin*. L'utérus et le vagin sont présents chez tous les individus, mais leurs limites sont souvent très imprécises, aussi nous considérerons leur ensemble. Leur longueur et leur diamètre sont fortement augmentés par rapport aux animaux de même âge qui ne reçoivent pas d'œstrogènes après la naissance (respectivement 910 et 2 194 μ pour la longueur, 400 et 1 666 μ pour le diamètre). On note également une hypertrophie du tissu mésenchymateux qui entoure l'utérus, les canaux déférents et les vésicules séminales. Dans sa partie craniale, l'utérus contient généralement un épithélium müllérien typique, au sein duquel apparaissent de volumineuses plages d'épithélium métaplasique très épais. Cet épithélium métaplasique remplace totalement l'épithélium müllérien dans la partie caudale du vagin qui est kératinisée; la lumière du vagin est souvent remplie par des cellules exfoliées (Planche 6, fig. 3 et 4). Cependant, on retrouve fréquemment, dans la partie la plus caudale du vagin, des plages d'épithélium müllérien, qui ont conservé une structure très caractéristique.

— *Relations entre le vagin, les canaux éjaculateurs et l'urètre*. Elles sont du

même type que celui que nous avons décrit chez les intersexués de 35 jours; toutefois, au niveau de l'urètre, apparaissent des modifications morphologiques et histologiques. Chez trois animaux, le vagin se termine en cul-de-sac, sans jonction avec l'urètre ou les canaux éjaculateurs. Dans ce cas, il n'y a aucune modification morphologique de l'urètre. Chez les trois autres individus, les deux cordons sinusaires, qui chez l'embryon relient les canaux de Müller au sinus uro-génital, se joignent aux canaux éjaculateurs avant de déboucher dans l'urètre; mais on ne retrouve pas à leur point d'abouchement de *colliculus seminalis* bien différencié. La dépression de la paroi dorsale de l'urètre n'existe pas et la section urétrale est aplatie, légèrement incurvée, avec une lumière très étroite.

Dans l'urètre prostatique, la paroi urétrale est formée d'un épithélium pluri-stratifié métaplasique. La réaction est souvent plus intense sur la paroi dorsale; celle-ci est beaucoup plus épaisse que la partie ventrale qui reste mince avec deux couches de cellules aplaties dont le noyau est orienté parallèlement à la lumière du canal. Chez d'autres individus (2 cas), la réaction métaplasique, sans doute plus intense, intéresse les deux faces de l'urètre, sur toute sa longueur.

B. TRAITEMENT ŒSTROGÉNIQUE POST-PUBERTAIRE

Dans le paragraphe précédent, nous avons montré que chez des mâles intersexués, un traitement œstrogénique post-natal, effectué avant la puberté, provoque l'hypertrophie et la kératinisation de certaines structures femelles, en même

temps qu'une très forte inhibition de l'appareil génital mâle. Pour éviter les répercussions secondaires possibles de l'inhibition de l'appareil mâle sur le développement des ébauches hétérologues, il était nécessaire d'étudier les effets d'un traitement œstrogénique de brève durée, institué après la puberté.

Huit mâles intersexués, nés de mères traitées par 5 000 μ g d'œstradiol, reçoivent 100 μ g d'œstradiol par jour

taire : il se produit une hypertrophie des structures femelles (Planche 5, fig. 1, 2 et 3) et une kératinisation des éléments vaginaux.

a) *Hypertrophie des structures génitales femelles* (tableau VI).

— *Trompes*. Les deux trompes sont développées chez tous les animaux; leur diamètre et leur longueur sont

TABLEAU VI. — FRÉQUENCE, LONGUEUR MOYENNE ET DIAMÈTRE MOYEN DES STRUCTURES GÉNITALES FEMELLES PERSISTANT CHEZ LES SOURIS MÂLES ÂGÉES DE 70 JOURS, ISSUES DE MÈRES TRAITÉES PAR 5 000 μ g D'ŒSTRADIOL APRÈS TRAITEMENT ŒSTROGÉNIQUE POST-NATAL.

Structures femelles	Trompes	Cornes utérines	Utérus et vagin
Fréquence (%).	100	100	100
Longueur (μ).	1 796 $\pm$ 249	4 535 $\pm$ 360	2 810 $\pm$ 248
Diamètre (μ).	746 $\pm$ 100	828 $\pm$ 129	1 795 $\pm$ 381

pendant 5 jours consécutifs après l'âge de 55 jours et sont sacrifiés de 2 à 8 jours après la dernière injection. Au moment du sacrifice, les animaux sont âgés de 65 à 78 jours.

Le tractus génital mâle de ces individus ne semble pas avoir été affecté par le traitement; il est à peu près identique à celui des mâles issus de mères traitées par 5 000 μ g d'œstradiol qui ne reçoivent pas d'œstrogènes après la naissance et qui sont sacrifiés à 90 jours. Il est probable que l'action de l'œstradiol a été trop brève pour inhiber de façon sensible le fonctionnement de l'axe hypothalamo-testiculaire.

Par contre, l'action sur le tractus femelle est semblable à celle obtenue après traitement œstrogénique prépuber-

lèvement augmentés par rapport aux intersexués non traités après la naissance.

— *Cornes utérines*. Il est intéressant de noter que les cornes sont complètes chez tous les individus, ce qui a pour conséquence une forte augmentation de leur longueur moyenne. Morphologiquement, elles réagissent à l'injection d'œstrogènes de deux façons :

— 75 % des cornes utérines ont un diamètre accru; les différentes parties (endomètre, myomètre) sont développées harmonieusement; tant par les dimensions que par la structure, ces cornes utérines sont identiques à celles d'une femelle témoin.

— Dans 25 % des cas, la lumière est exagérément hypertrophiée, le myomètre

et l'endomètre sont très réduits, l'épithélium est aplati et sans villosités. Le fait que chez ces individus le vagin se termine en cul-de-sac, entraîne peut-être des phénomènes mécaniques de distension, responsables de cet aspect particulier de la corne utérine.

— *Utérus et vagin.* On les retrouve chez tous les individus. Leur hauteur et leur diamètre n'ont pas été modifiés par rapport aux mâles intersexués de 90 jours non traités après la naissance. On note, cependant, un grand développement de la couche mésenchymateuse et musculaire qui entoure l'utérus. Le vagin se termine en cul-de-sac chez deux individus; chez les six autres, il présente des relations avec l'urètre et les canaux éjaculateurs, que nous avons précédemment décrites. La dépression dorsale de l'urètre, qui constitue le *colliculus seminalis*, n'existe pas.

b) Réaction métaplasique.

Les dérivés mâles du sinus génital n'ont pas réagi à l'injection d'œstrogènes, probablement parce qu'elle était trop tardive et trop brève. Par contre, une intense kératinisation est apparue au niveau du vagin, de l'utérus et de la base des cornes utérines. Toutefois, il persiste souvent, au niveau de l'utérus, des plages d'épithélium müllérien et même, dans un cas, l'utérus et le col

utérin sont bordés de deux couches épithéliales, l'une kératinisée, l'autre müllérienne.

3° CONCLUSIONS

A. *Chez les mâles qui ne reçoivent pas d'œstrogènes après la naissance*, l'inhibition du tractus génital mâle observée à 35 jours est retrouvée à 90 jours; les différentes structures génitales s'accroissent, mais leur développement reste très inférieur à celui des témoins.

Les structures génitales femelles, loin d'involuer sous l'action des androgènes testiculaires, se développent et se différencient. Le diamètre des cornes utérines et les dimensions moyennes de l'utérus et du vagin ont subi un fort accroissement depuis 35 jours. Il faut cependant distinguer deux possibilités: chez certains individus, ces structures évoluent peu par rapport à 35 jours; chez d'autres, elles s'hypertrophient et se kératinisent.

B. *Chez les mâles qui reçoivent des œstrogènes après la naissance*, soit avant ou après la puberté, les structures génitales femelles réagissent en s'hypertrophiant et certaines se kératinisent (utérus et vagin). Ce traitement provoque une forte augmentation de la longueur et du diamètre de la corne utérine, un pourcentage plus élevé de trompes et de cornes utérines complètes, ainsi que l'hypertrophie de l'utérus et du vagin.

V. — LES TROUBLES DU TESTICULE. LA CRYPTORCHIDIE EXPÉRIMENTALE

Les faits exposés dans les chapitres précédents posent le problème du rôle du testicule dans la genèse de ces malformations, qui sera envisagé après

la description des modifications anatomiques et histologiques de la gonade chez l'intersexué.

1° LA CRYPTORCHIDIE CHEZ LE MÂLE INTERSEXUÉ A LA PUBERTÉ

Cette étude porte sur 85 animaux : 19 témoins, 16 à 100 µg, 12 à 200 µg, 12 à 500 µg, 16 à 1 000 µg et 10 à 5 000 µg. Le développement du testicule est apprécié par pesée et par mesure du diamètre moyen du tube séminifère établi sur 5 tubes pour chaque testicule.

A. MODIFICATIONS ANATOMIQUES ET PONDÉRALES DU TESTICULE

a) *Position du testicule.* A partir de la dose de 200 µg, l'ectopie est très fréquente; elle peut être inguinale, paravésicale ou pararénale. En position inguinale, les testicules sont à l'entrée ou à l'intérieur du canal inguinal. En position paravésicale, le testicule est situé près de la vessie. En position pararénale, la migration a été arrêtée et le testicule est resté accolé à la face latéro-externe du rein ou bien il est légèrement descendu jusqu'à son pôle inférieur (Planche 5, fig. 1). La fréquence de la cryptorchidie augmente avec la dose d'œstradiol : avec 200 µg, 83 % des testicules sont dans le scrotum; 53 % avec 1 000 µg et seulement 25 % avec 5 000 µg. D'autre part, la cryptorchidie apparaît déjà avec une dose d'œstradiol relativement faible comme 200 µg. Le testicule gauche est plus fréquemment atteint que le droit; en effet, l'ectopie touche douze testicules droits et 24 testicules gauches. De plus, il est rare que le testicule droit soit en position pararénale (2 cas), alors que cette position est fréquente pour le tes-

ticule gauche (12 cas). En ce qui concerne les positions paravésicales et inguinales, nous n'avons pas constaté de différence entre les testicules droit et gauche.

b) *Modifications pondérales* (tableau VII). Les relations entre la cryptorchidie et le poids du testicule sont évaluées par la moyenne générale du poids testiculaire, la moyenne des testicules ectopiques et la moyenne pour chaque position.

Le poids moyen du testicule diminue régulièrement avec la dose d'œstrogène : 75 mg chez le témoin, 67 mg à 200 µg, 62 mg à 1 000 µg, 48 mg à 5 000 µg. Ce phénomène est dû au fait que, dans la majorité des cas, le poids du testicule ectopique est plus faible.

Il est important de noter que les testicules normalement descendus dans le scrotum subissent une légère inhibition pondérale; d'autre part, que les testicules en position pararénale ont un poids inférieur à ceux qui sont en position inguinale ou paravésicale. Il semble que le facteur déterminant de la baisse de poids du testicule soit la position qu'il occupe dans l'abdomen et non la dose d'œstradiol injectée à la mère; ainsi, quelle que soit la dose d'œstradiol, les testicules situés dans la même position ont des poids comparables.

c) *Modifications morphologiques.* Nous avons aussi relevé des modifications de la forme, de la taille et de la couleur des testicules cryptorchides. La face contrarénale du testicule pararénal est souvent très aplatie. Dans certains cas, les dimensions du testicule cryptorchide sont réduites et la gonade peut présenter une couleur brunâtre qui est l'indice d'une dégénérescence avancée.

TABLEAU VII. — POIDS MOYEN (P) EN MG ET DIAMÈTRE MOYEN DU TUBE SÉMINIFÈRE (D) EN μ DU TESTICULE ECTOPIQUE CHEZ LES SOURIS MÂLES ÂGÉES DE 35 JOURS ISSUES DE MÈRES TRAITÉES PAR L'ŒSTRADIOL A DIFFÉRENTES DOSES.

Doses d'œstradiol (μ g)		Moyenne générale	Moyenne du testicule ectopique	Position du testicule			
				Scrotale	Inguinale	Para-vésicale	Para-rénale
Témoins.	P	75,8 $\pm$ 2,3		75,8 $\pm$ 2,3			
	D						
100	P	68,0 $\pm$ 2,8		68,0 $\pm$ 2,8			
	D						
200	P	66,9 $\pm$ 3,8	38,1 $\pm$ 9,4	72,9 $\pm$ 2,7	52,3 $\pm$ 11,0		23,9 $\pm$ 16,0
	D						
500	P	67,7 $\pm$ 3,1	57,3 $\pm$ 12,0	69,2 $\pm$ 3,0	30,8	70,6 $\pm$ 7,4	
	D						
1 000	P	62,0 $\pm$ 2,4	55,2 $\pm$ 3,8	68,0 $\pm$ 2,0	56,0 $\pm$ 4,9	62,7	52,2 $\pm$ 7,5
	D						
5 000	P	48,2 $\pm$ 4,3	42,5 $\pm$ 4,7	63,9 $\pm$ 5,9	58,1 $\pm$ 8,6	38,7 $\pm$ 13,4	32,5 $\pm$ 2,5
	D						

B. ETUDE HISTOLOGIQUE DU TESTICULE

L'état du tube séminifère et de la glande interstitielle du testicule cryptorchide est extrêmement variable suivant les individus (Planche 7).

a) L'albuginée.

Les modifications constatées ne semblent avoir aucun lien avec la position du testicule ou la dose d'œstradiol injectée à la mère. Elle est parfois plissée, ce qui est peut-être dû à la diminution du diamètre et du volume des tubes séminifères. Dans les cas de dégénérescence hyaline du testicule, l'albuginée est très épaisse (50 à 60 μ pour 10 ou 20 μ chez les témoins).

b) Le diamètre du tube séminifère.

La moyenne générale du diamètre du tube séminifère diminue régulièrement lorsque la dose d'œstradiol injectée augmente : 197 μ chez les témoins, 171 μ pour 500 μ g, 157 μ pour 5 000 μ g (tableau VII). Ceci est la conséquence de ce que le diamètre du tube séminifère des testicules ectopiques est réduit, car en position scrotale le diamètre est voisin de celui des témoins. Comme pour le poids du testicule, il semble que ce soit la position du testicule et non la dose d'œstradiol qui joue le rôle essentiel dans l'atrophie du tube séminifère (le diamètre le plus faible est rencontré dans la position pararénale, quelle que soit la dose d'œstradiol).

c) *La spermatogenèse.*

Chez les mâles intersexués, la spermatogenèse présente les différents aspects suivants :

— *Spermatogenèse normale ou sub-normale.* Chez certains individus, l'évolution spermatogénétique est totale et aboutit à la formation de nombreux spermatozoïdes; ou bien les processus sont ralentis, les spermatozoïdes sont rares et n'existent que dans quelques tubes.

— *Arrêt de la spermatogenèse.* Chez d'autres individus, la spermatogenèse n'est pas installée complètement; il n'y a pas de spermatozoïdes. L'évolution de la lignée spermatique ne dépasse pas les stades spermatides, spermatocytes de 1^{er} ou de 2^e ordre. On retrouve souvent, dans la lumière des tubes et dans l'épididyme, de grosses cellules multinucléées qui représentent la forme de dégénérescence et d'élimination des cellules germinales. Toutefois, le testicule ne semble pas avoir subi de lésions irrémédiables; c'est un simple retard de maturation de la lignée germinale, l'aspect général du tube séminifère étant celui que l'on rencontre normalement au moment de la puberté.

— *Dégénérescence vacuolaire.* Parfois, la dégénérescence du tube séminifère

est plus poussée; elle touche les premiers stades de la spermatogenèse, si bien que seules persistent les cellules de Sertoli et les spermatogonies; dans certains cas, celles-ci disparaissent aussi. L'emplacement des cellules germinales est occupé par de grosses vacuoles, qui donnent au tube un aspect très caractéristique (Planche 7, fig. 2 et 3); les cellules germinales sont évacuées sous forme de volumineuses cellules multinucléées, telles qu'elles ont été décrites par DELOST et TERROINE (1956) dans les carences vitaminiques.

— *Hyalinisation.* C'est l'aspect ultime de la dégénérescence du tube séminifère. Les tubes sont entièrement détruits et sont remplacés par une substance éosinophile diffuse, ou bien par du tissu fibro-conjonctif. La hyalinisation peut intéresser la totalité du testicule, avec disparition des tubes; chez certains individus, quelques tubes séminifères très dégénérés sont reconnaissables à la périphérie (Planche 7, fig. 4).

d) *L'interstitielle.*

Dans la majorité des testicules cryptorchides, la glande interstitielle ne semble pas avoir été modifiée; son développe-

PLANCHE 7. — Dégénérescence des testicules ectopiques chez des mâles intersexués âgés de 35 jours (1, 2, 3, 4) et de 90 jours (5 et 6), issus de mères traitées par 5 000 µg d'œstradiol.

1. Involution des tubes séminifères; atrophie de la glande interstitielle (× 125).
2. Dégénérescence vacuolaire des tubes séminifères; hyperplasie de la glande interstitielle (× 125).
3. Dégénérescence vacuolaire des tubes séminifères; atrophie de la glande interstitielle (× 320).
4. Dégénérescence conjonctive des tubes séminifères et de la glande interstitielle au centre du testicule (× 50).
5. Dégénérescence totale des tubes séminifères par hyalinisation; disparition de la glande interstitielle (× 50).
6. La même que la précédente à un plus fort grossissement (× 125).

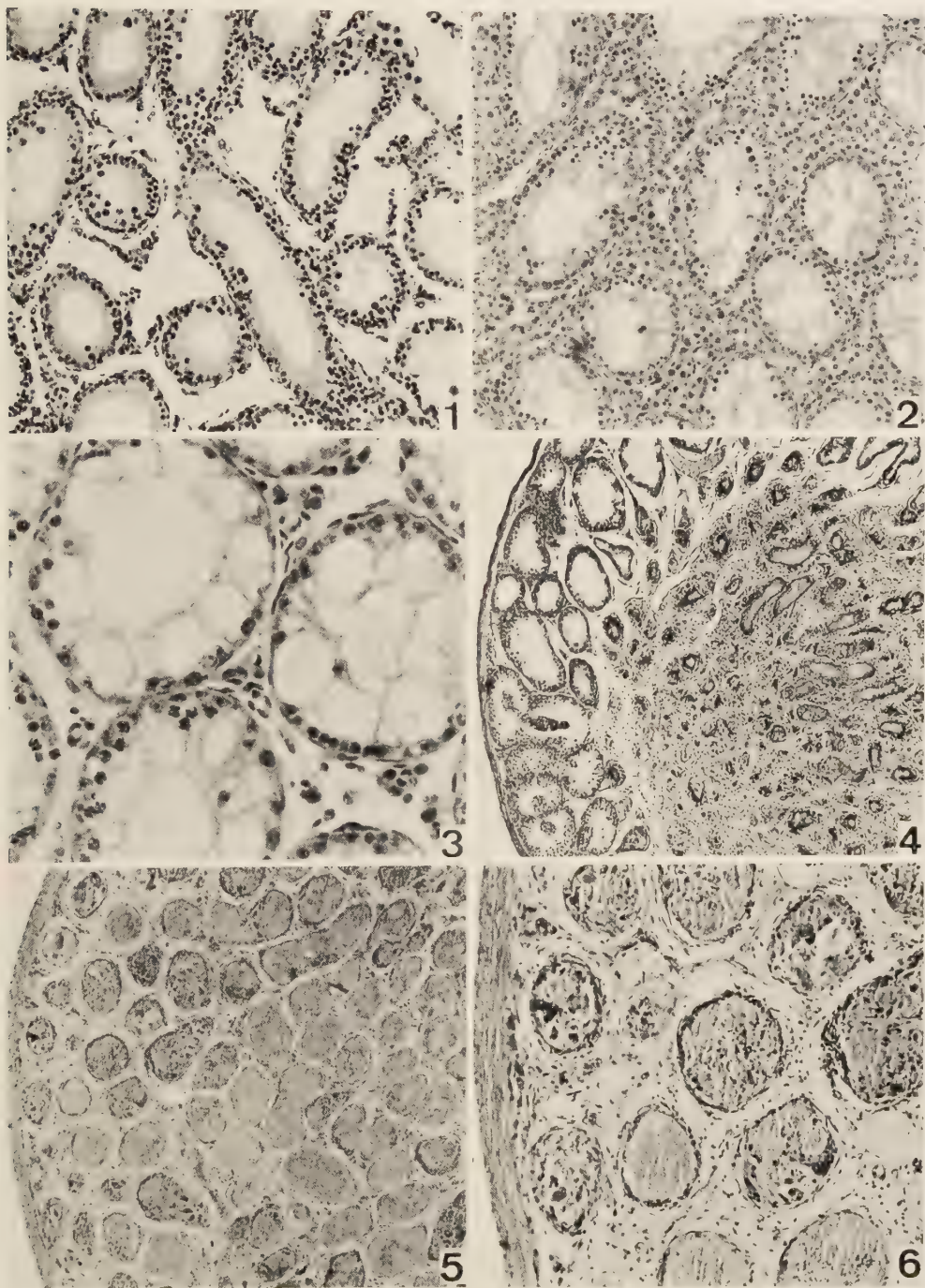


PLANCHE 7.

ment est comparable à celui des témoins et les cellules ont toutes les caractéristiques d'une stimulation normale. Toutefois, elle peut être très atrophiée, voire pratiquement absente; les cellules de Leydig sont alors très rares et, de façon générale, elles disparaissent au centre du testicule; dans les plages où elles persistent, elles sont peu stimulées, de taille réduite et dépourvues de cytoplasme. Chez certains individus cryptorchides au contraire, la glande interstitielle est hyperplasique; les cellules extrêmement nombreuses et volumineuses forment de vastes plages qui occupent tous les espaces intertubulaires (Planche 7, fig. 2).

C. ETAT DE LA SPERMATOGENÈSE
ET DE LA GLANDE INTERSTITIELLE
EN FONCTION DE LA POSITION
DU TESTICULE ET DE LA DOSE D'ŒSTRADIOL

Le nombre de testicules, pour chaque position et pour chaque dose, étant peu important, il est difficile de préciser les relations éventuelles entre ces deux facteurs et l'état de la spermatogenèse et de la glande interstitielle.

a) *Influence de la position du testicule.*

Les testicules scrotaux sont dans l'ensemble absolument normaux; dans 3 cas avec 500 µg et 1 cas avec 5 000 µg, la spermatogenèse ne dépasse pas cependant le stade spermatide, mais ce phénomène doit être interprété comme un simple retard de maturation des cellules germinales.

Si l'on considère les résultats globalement, on voit que la spermatogenèse est normale dans 50 % des testicules inguinaux, dans 66 % des paravésicaux et seulement dans 21 % des pararénaux.

D'autre part, la dégénérescence vacuolaire n'apparaît que dans les testicules pararénaux. Quant à la glande interstitielle, elle est normale dans 68 % des testicules inguinaux, 67 % des paravésicaux et 42 % des pararénaux. Il semble donc que la position du testicule à l'intérieur de l'abdomen influence les modifications éventuelles de la spermatogenèse et de la glande interstitielle. La position pararénale provoque une dégénérescence plus poussée du tube séminifère et des modifications plus nombreuses de la glande interstitielle que les positions inguinale ou paravésicale.

b) *Influence de la dose d'œstradiol.*

Il est difficile de savoir si la dose d'œstradiol a un effet sur l'état de la spermatogenèse et de la glande interstitielle, car elle agit sur la position du testicule qui est déterminante dans l'évolution ultérieure de la glande. On peut remarquer que les phénomènes de dégénérescence vacuolaire du tube séminifère apparaissent uniquement avec la dose de 5 000 µg; l'influence de la dose d'œstradiol ne peut donc être écartée.

2° LA CRYPTORCHIDIE CHEZ LE MÂLE
INTERSEXUÉ ADULTE

Ce travail porte sur 31 mâles, 17 nés de mères traitées par 200 µg d'œstradiol et 14 nés de mères traitées par 5 000 µg d'œstradiol. En plus des données pondérales et de l'examen histologique du testicule, la fécondité de ces mâles adultes a été appréciée de la façon suivante : chaque mâle, âgé de 60 jours, est placé avec deux femelles témoins du même âge, pendant une période de 30 jours, puis sacrifié à l'âge de 90 jours; les femelles

non fécondées sont mises en présence de mâles témoins pour vérifier leur fécondité.

cule gauche est en position pararénale plus fréquemment que le droit (15 cas contre 2).

A. MODIFICATIONS ANATOMIQUES ET PONDÉRALES DU TESTICULE

Les modifications de position, de poids et de forme des testicules sont analogues à celles que nous avons décrites chez les mâles âgés de 35 jours.

a) Position du testicule.

Les testicules ectopiques occupent les trois positions inguinale, paravésicale, pararénale déjà décrites; l'inhibition de

b) Modifications pondérales (tableau VIII).

Le poids moyen du testicule ectopique est plus faible que chez les témoins (116 mg chez le témoin, 100 mg pour la dose de 200 μ g, 78 mg pour la dose de 5 000 μ g). Toutefois, par rapport à l'âge de 35 jours, on note des variations importantes : le poids des testicules scrotaux, qui était sensiblement diminué à 35 jours, est identique à celui des témoins. Le poids des testicules en position inguinale ou paravésicale, qui était assez for-

TABLEAU VIII. — POIDS MOYEN (P) EN MG ET DIAMÈTRE MOYEN DU TUBE SÉMINIFÈRE (D) EN μ DU TESTICULE ECTOPIQUE CHEZ LES SOURIS MÂLES ÂGÉES DE 90 JOURS ISSUES DE MÈRES TRAITÉES PAR 200 μ g ET 5 000 μ g D'ŒSTRADIOL.

Doses d'œstradiol (μ g)		Moyenne générale	Moyenne du testicule ectopique	Position du testicule			
				Scrotale	Inguinale	Paravésicale	Pararénale
Témoins.	P	116,3 $\pm$ 3,0		116,3 $\pm$ 3,0			
	D	211 $\pm$ 2		211 $\pm$ 2			
200	P	107,4 $\pm$ 5,7	100,3 $\pm$ 13,3	112,2 $\pm$ 3,3	119,3 $\pm$ 4,6	114,5 $\pm$ 70,0	40,3 $\pm$ 19,0
	D	210 $\pm$ 2	210 $\pm$ 3	210 $\pm$ 2	208 $\pm$ 2	260 $\pm$ 6	192 $\pm$ 4
5 000	P	83,0 $\pm$ 9,9	77,6 $\pm$ 9,8	150,5 $\pm$ 0,5	119,5 $\pm$ 15,3	95,0 $\pm$ 31,2	46,6 $\pm$ 6,2
	D	177 $\pm$ 4	172 $\pm$ 5	222 $\pm$ 5	194 $\pm$ 6	183 $\pm$ 8	147 $\pm$ 5

la descente du testicule dans le scrotum est donc définitive à la puberté.

La dose d'œstradiol injectée a une action directe sur la fréquence de la cryptorchidie : 60 % des testicules sont normalement descendus avec la dose de 200 μ g, 7 % avec 5 000 μ g. Le testi-

ment réduit à 35 jours, est très voisin de celui des témoins. Par contre, l'inhibition pondérale des testicules en position pararénale est très importante, et le poids de ces testicules n'a pratiquement pas augmenté depuis l'âge de 35 jours.

B. MODIFICATIONS HISTOLOGIQUES DU TESTICULE (Planche 7).

Les testicules cryptorchides présentent de nombreuses altérations qui touchent l'albuginée, la spermatogenèse et la glande interstitielle.

a) *L'albuginée*. On retrouve parfois un épaississement de l'albuginée qui semble aller de pair avec une dégénérescence très poussée du testicule (Planche 7, fig. 6).

b) *Le diamètre du tube séminifère*. Mêmes remarques que pour les modifications pondérales du testicule : le diamètre moyen du tube séminifère des testicules scrotaux est identique à celui des témoins. Les différences observées pour les testicules inguinaux et paravésicaux, par rapport aux témoins, sont moins importantes qu'à 35 jours. La réduction la plus nette se trouve au niveau des testicules pararénaux.

c) *La spermatogenèse*. Les troubles décrits à 35 jours (arrêt de la spermatogenèse, dégénérescence vacuolaire, dégénérescence hyaline) existent de la même manière chez les mâles adultes. La spermatogenèse est normale pour 75 % des testicules inguinaux, pour 57 % des paravésicaux et pour 11 % des pararénaux; ces pourcentages sont absolument comparables à ceux obtenus chez le mâle à la puberté. La seule différence est la plus grande fréquence des cas de dégénérescence hyaline : 20 % des testicules cryptorchides, 5 % seulement à 35 jours.

d) *L'interstitielle*. Comme à 35 jours, l'état de l'interstitielle varie de l'atrophie complète à l'hyperplasie. La glande interstitielle est normale dans 75 % des

testicules inguinaux, 71 % des paravésicaux et 52 % des pararénaux; dans les autres cas, elle est, de façon à peu près égale, atrophiée ou hyperplasique. Il semble donc que l'état de l'interstitielle ne soit guère modifié entre la puberté et l'âge adulte.

e) *Etat de la spermatogenèse et de la glande interstitielle en fonction de la position du testicule et de la dose d'œstradiol*. Comme à 35 jours, la position du testicule à l'intérieur de l'abdomen est le facteur déterminant des troubles de la spermatogenèse : celle-ci est normale dans 100 % des testicules scrotaux, 75 % des inguinaux, 57 % des paravésicaux et 11 % des pararénaux. Pour la glande interstitielle, les phénomènes sont identiques; elle est normale dans 100 % des testicules scrotaux, 75 % des inguinaux, 71 % des paravésicaux et 53 % des pararénaux. Il semble, par ailleurs, que les phénomènes de dégénérescence soient plus accentués avec les fortes doses (46 % de dégénérescence vacuolaire ou hyaline avec 5 000 µg, 6 % seulement avec 200 µg).

C. ETUDE DE LA FERTILITÉ DES MÂLES INTERSEXUÉS ADULTES

a) *Mâles nés de mères traitées par 200 µg d'œstradiol*.

Sur 17 mâles, mis à l'âge de 60 jours en présence de deux femelles, pendant une durée d'un mois, 7 sont inféconds, 5 fécondent une seule femelle et les 5 autres les deux femelles.

Chez les mâles qui ont fécondé les deux femelles, les testicules sont tous descendus dans le scrotum, sauf un qui

est en position pararénale avec toutefois une spermatogenèse normale.

Chez les mâles qui ont fécondé une seule femelle, un individu a les deux testicules en position scrotale, les 4 autres ont un testicule scrotal et un testicule ectopique (3 inguinaux, 1 pararénal). Dans tous ces testicules, la spermatogenèse est normale, sauf pour le testicule en position pararénale, dont la lignée spermatique est complètement dégénérée.

Cinq des mâles inféconds ont des spermatozoïdes dans leurs deux testicules, dont l'un est scrotal et l'autre cryptorchide; chez les deux autres individus, la spermatogenèse est arrêtée dans un ou dans les deux testicules.

b) *Mâles nés de mères traitées par 5 000 µg d'œstradiol.*

Les 14 mâles étudiés sont inféconds. Chez 6 d'entre eux, la spermatogenèse est inhibée dans les deux testicules; chez les 6 autres, elle est arrêtée dans un testicule, l'autre contenant des spermatozoïdes; chez deux individus, la spermiogenèse est normale dans les deux testicules. Les testicules de tous ces mâles sont ectopiques, à l'exception d'un animal dont les deux testicules sont dans le scrotum.

c) *Conclusions.*

Les œstrogènes injectés à la souris gravide entraînent la stérilité de nombreux descendants mâles adultes (41 % avec 200 µg, 100 % avec 5 000 µg). Les causes de cette stérilité sont difficiles à déterminer. En effet, sur 21 mâles inféconds, seulement 8 ont une absence totale de spermatozoïdes dans les deux testi-

cules; pour les 13 autres, 7 ont des spermatozoïdes dans les deux testicules, 6 dans un testicule. La stérilité n'est donc pas incompatible avec la présence de spermatozoïdes. La position ectopique de l'un des deux testicules ne rend pas compte de la stérilité, puisque dans ces cas, le mâle peut être fécond ou non (dose de 200 µg). Il est probable que des altérations des spermatozoïdes, portant sur leur nombre ou sur leur pouvoir fécondant, interviennent; de plus, les glandes annexes et les canaux excréteurs, peu stimulés, sont peut-être incapables d'assurer le transport et la nutrition convenable des spermatozoïdes.

3° RELATIONS ENTRE LA CRYPTORCHIDIE ET LE DÉVELOPPEMENT DU TRACTUS GÉNITAL MÂLE

Il n'a pas été possible de mettre en évidence des relations nettes entre la position ectopique du testicule, le développement de la glande interstitielle et l'état du tractus génital mâle. Toutefois, le développement histologique de la glande interstitielle ne préjuge en rien de la valeur quantitative de la sécrétion des androgènes, seuls des dosages hormonaux amèneront une réponse définitive au problème de la sécrétion du testicule cryptorchide.

L'étude du développement des différentes structures génitales mâles entre la puberté et l'âge de 90 jours montre que leur croissance, chez les traités, est égale ou supérieure à celle des témoins (tableau IX). Il semble donc que le testicule des intersexués sécrète normalement des androgènes après la puberté, car il est alors capable d'assurer le développement normal des différentes struc-

TABLEAU IX. — DÉVELOPPEMENT DES STRUCTURES GÉNITALES MÂLES, EXPRIMÉ PAR LA DIFFÉRENCE EN % (D %) ENTRE L'ÂGE DE 35 JOURS ET L'ÂGE DE 90 JOURS, CHEZ LES SOURIS MÂLES, TÉMOINS OU ISSUES DE MÈRES TRAITÉES PAR 5 000 μ G D'ŒSTRADIOL.

		Doses d'œstradiol (μ g)					
		Témoins			5 000		
		35 jours	90 jours	D (%)	35 jours	90 jours	D (%)
Tête de l'épididyme.	Hauteur de l'épithélium (μ).	24	27	+ 12,5	24	29	+ 20,8
Canal déférent.	Diamètre total (μ).	616	839	+ 36,0	454	653	+ 43,8
	Diamètre de la lumière (μ).	367	486	+ 32,4	244	332	+ 31,9
	Épaisseur du muscle. (μ).	125	177	+ 41,6	105	156	+ 48,5
	Hauteur de l'épithélium (μ).	32	43	+ 34,3	27	37	+ 37,0
Vésicule séminale.	Poids (mg).	29,9	129,1	+ 330,0	8,4	41,3	+ 379,7
	Épaisseur du muscle. (μ).	34	50	+ 47,0	36	68	+ 88,8
	Hauteur de l'épithélium (μ).	20	21	+ 5,0	16	18	+ 12,5
Prostate ventrale.	Hauteur de l'épithélium (μ).	14	17	+ 21,4	16	15	— 6,2
D.A.G.	Longueur (mm).	13	17	+ 30,7	10	10,5	+ 5,0

tures génitales mâles. L'inhibition du tractus génital, constatée à l'âge de 35 jours, pourrait être due à l'absence de sécrétion androgène testiculaire entre

la naissance et la puberté (DES GOUTTES, en 1964, a mis en évidence, chez le rat, une sécrétion de testostérone dès les premiers jours de la vie post-natale).

4° RELATIONS ENTRE LA CRYPTORCHIDIE
ET LE DÉVELOPPEMENT
DU TRACTUS GÉNITAL FEMELLE.
ACTION DE LA CASTRATION

Seize mâles nés de mères traitées par 5 000 µg d'œstradiol ont été castrés entre 35 et 45 jours, puis sacrifiés à l'âge de 70 à 80 jours.

Le tractus génital femelle de ces mâles présente des modifications par rapport aux intersexués de même âge, non castrés. La trompe et les cornes utérines de tous ces animaux sont moins développées que chez les non-castrés de même âge, nés de mères traitées par la même dose d'œstradiol. Le diamètre de la corne utérine passe de 790 µ chez les non-castrés à 317 µ chez les castrés; ces structures sont moins bien différenciées: l'épithélium de la trompe est dépourvu de cils et la corne utérine n'a pas d'endomètre et de myomètre reconnaissables. Les modifications de l'utérus et du vagin sont variables selon les individus. Chez 11 des 16 mâles étudiés, l'utérus et le vagin ont gardé une structure et un volume analogues à ceux décrits à 35 jours. Chez les 5 autres, ces structures ont acquis un développement considérable et forment de véritables tumeurs. Chez 3 d'entre eux, l'épithélium est for-

tement kératinisé et ses cellules exfoliées remplissent la lumière. Cet organe étant sans relation avec l'urètre et les canaux éjaculateurs, l'accumulation de débris cellulaires peut expliquer l'accroissement de ses dimensions. Chez les deux autres, l'état de l'épithélium n'a pu être évalué, car une dégénérescence graisseuse très poussée affectait tout le tractus génital (Planche 5, fig. 6). Ainsi, les réactions du tractus génital femelle à la castration sont curieuses et difficilement explicables. Il semble y avoir, d'une part, une atrophie constante de certaines structures (cornes utérines et trompes) et, d'autre part, chez quelques individus seulement, une hypertrophie et une kératinisation intense de l'utérus et du vagin. Si l'on admet que la kératinisation de la muqueuse vaginale n'intervient qu'en présence d'œstrogènes, on comprend mal l'atrophie de la corne utérine, qui est constante chez tous les castrats.

Il faut souligner que ces phénomènes d'hypertrophie et de kératinisation peuvent apparaître en dehors de l'action du testicule, puisque au moment de la castration, un seul animal avait un utérus et un vagin nettement développés, alors que chez les autres ils étaient invisibles à l'œil nu.

VI. — ESSAI D'INTERPRÉTATION
DU PSEUDO-HERMAPHRODISME MALE ET DE LA CRYPTORCHIDIE
DÉTERMINÉS PAR LES ŒSTROGÈNES

1° COMPARAISON AVEC LES
MALFORMATIONS SEXUELLES HUMAINES

Les malformations génitales, produites par les œstrogènes chez la souris mâle, présentent des analogies avec des anomalies sexuelles qui apparaissent spontanément chez l'homme.

La dégénérescence hyaline du testicule, qui aboutit à la disparition complète du tube séminifère, peut se rencontrer chez des souris adultes qui, extérieurement, ont une conformation mâle normale. Ces altérations sont à comparer dans une certaine mesure au *syndrome de Kline-*

fetter, caractérisé par la dégénérescence hyaline du testicule; il serait intéressant de savoir si les klinefelteriens ne possèdent pas des vestiges d'ébauches müllériennes ou vaginales.

Dans notre expérimentation, les souris mâles obtenues après traitement des mères par 5 000 µg réalisent les conditions exactes d'un pseudo-hermaphrodisisme mâle, défini par la cryptorchidie, par la persistance de structures génitales femelles à côté d'un tractus mâle normal ou subnormal et par des organes génitaux externes de type intermédiaire ou femelle. Chez certaines de ces souris pseudo-hermaphrodites, le vagin est le siège, après la puberté, d'une kératinisation constante, phénomène qui a des analogies avec le syndrome du testicule féminisant, qui est, chez l'homme, un cas de pseudo-hermaphrodisisme mâle, extrême, avec œstrus permanent au niveau du vagin.

Sans vouloir préjuger de l'étiologie de ces différents syndromes, dont les causes sont multiples et complexes, il se pourrait qu'un dérèglement hormonal, survenu pendant la gestation, entraîne, chez la mère ou chez le fœtus, une libération excessive d'œstrogènes, qui seraient alors responsables, dans une certaine mesure, des différentes anomalies sexuelles constatées au cours de la vie post-natale. Par ailleurs, nos résultats expérimentaux soulignent une fois de plus le danger d'utiliser des œstrogènes pendant la gestation chez la femme.

2° INTERPRÉTATION DES RÉSULTATS EXPÉRIMENTAUX

Certaines hypothèses sont suggérées par les malformations sexuelles que nous avons obtenues chez le mâle; elles inté-

ressent la cryptorchidie, l'inhibition du tractus mâle et la persistance des structures génitales femelles.

A. LA CRYPTORCHIDIE

Elle pose de nombreux problèmes à propos de son origine, de son évolution au cours de la vie post-natale et de ses répercussions possibles sur la vie sexuelle de l'individu adulte.

L'étude de l'origine de la cryptorchidie, après traitement œstrogénique, a été récemment abordée par RAYNAUD (1957 et 1958) et RAYNAUD et RAYNAUD (1958). Ces auteurs ont montré que, chez la souris, les œstrogènes injectés directement au fœtus ou à la mère gravide, entre le 12^e et le 14^e jour de la gestation, provoquent une atrophie considérable de l'appareil gubernaculaire et une réduction du processus vaginal, ce qui rendrait difficile, voire impossible, la descente ultérieure du testicule dans le scrotum. La cryptorchidie, que nous avons constatée chez les souris adultes issues de mères traitées par l'œstradiol, démontre le bien-fondé de cette hypothèse. De plus, on peut reconnaître chez la souris adulte les deux processus décrits par RAYNAUD chez le nouveau-né. Le ligament scrotal, qui relie le pôle postérieur du testicule et l'épididyme au fond du scrotum et qui représente le *gubernaculum testis*, est fréquemment absent lorsque le testicule est en position pararénale. D'autre part, le canal inguinal est souvent rétréci et ne permet plus le passage du testicule, qui alors adhère fortement à la vaginale. Ces deux actions des œstrogènes expliquent parfaitement la cryptorchidie chez la souris adulte.

L'évolution du testicule cryptorchide au cours de la vie post-natale est com-

plexe et comporte encore de nombreuses inconnues. Le testicule ectopique peut être le siège d'une spermatogenèse normale ou simplement ralentie, ou bien d'une dégénérescence totale du tube séminifère. Sur 76 testicules cryptorchides, la spermatogenèse est normale dans 43 % des cas, arrêtée à divers stades dans 27 %, et la dégénérescence est totale dans 30 %. Ces différences sont en grande partie liées à la position qu'occupe la gonade dans l'abdomen. Dans les 45 testicules en position inguinale ou paravésicale, la spermatogenèse est normale dans 62 % des cas, arrêtée dans 20 %, alors que des phénomènes de dégénérescence plus poussée apparaissent dans 18 % des cas. Pour 31 testicules en position pararénale, 16 % sont sensiblement normaux, 38 % ont une spermatogenèse inhibée, la disparition plus ou moins complète des tubes séminifères intervenant dans 46 % des cas.

Les variations dans l'évolution post-natale du testicule ectopique posent le problème des mécanismes responsables de ces anomalies. La connaissance de ces mécanismes serait d'une grande utilité chez l'Homme (voir CENDRON et coll., 1957; SIMONIN et coll., 1963). Dans le cas d'une cryptorchidie par injection d'œstradiol, il n'y a pas de dysgénésie initiale et il semble bien que les altérations observées soient la conséquence de la position intra-abdominale des testicules. Il est classique d'admettre que le facteur déterminant des lésions de la gonade ectopique est la température abdominale, qui serait légèrement supérieure à celle du scrotum. De très nombreuses expériences sont en faveur de cette hypothèse chez l'animal; en 1941, MAC LEOD et HOTCHKISS, soumettant des sujets volontaires à des températures de 40 ou 41°,

ont retrouvé des phénomènes analogues chez l'Homme. Si l'on suppose que la température ambiante est le seul facteur des lésions testiculaires, il faut accepter, pour expliquer les différences observées dans la gravité et la fréquence des altérations du testicule ectopique de la souris en fonction de la position de la gonade, l'existence de variations de température à l'intérieur même de l'abdomen, à moins que n'interviennent d'autres facteurs.

Chez l'Homme, SIMONIN et coll. (1963), en se basant sur le fait que dans l'ectopie unilatérale le testicule scrotal présente parfois des lésions, pensent que les hormones gonadotropes hypophysaires jouent un rôle dans la cryptorchidie. Certains arguments sont à l'appui de cette hypothèse : l'apparition très fréquente des lésions testiculaires au moment de la puberté et l'action souvent nocive du traitement de la cryptorchidie par les gonadotrophines. Chez la souris, il n'a pas été possible de mettre en évidence le rôle des hormones gonadotropes hypophysaires. Dans les cas d'ectopie unilatérale, le tube séminifère du testicule scrotal garde constamment un aspect histologique normal. La glande interstitielle peut être le siège d'une dissociation très nette entre les deux testicules ectopiques (atrophie ou hyperplasie dans l'un, normale dans l'autre). Ces faits ne sont pas en faveur d'un dysfonctionnement hypophysaire; d'autre part, l'inhibition du tractus génital mâle constatée chez la souris adulte indique plutôt un hypofonctionnement hypophysaire, alors que chez l'Homme, c'est l'excès de gonadotrophines qui serait néfaste.

Un autre point très important à préciser dans la cryptorchidie est la date de l'apparition des lésions du testicule, fait capital pour l'instauration d'une thé-

rapeutique. Les données de la littérature restent assez contradictoires (voir CHARNY, 1957; SIMONIN et coll., 1963). Chez la souris, les lésions du testicule ectopique sont déjà manifestes à la puberté, mais les phénomènes de dégénérescence complète sont plus fréquents chez les adultes.

Enfin, il reste à préciser l'avenir fonctionnel du testicule ectopique; nous avons vu qu'avec la dose de 5 000 μ g, tous les individus cryptorchides sont stériles. Comme la présence de spermatozoïdes dans les tubes séminifères n'est pas incompatible avec la stérilité, il serait nécessaire de compléter nos résultats par le spermogramme, pour étudier le nombre et la motilité des spermatozoïdes chez les individus stériles.

B. FÉMINISATION DU TRACTUS GÉNITAL MÂLE

a) *Inhibition du tractus génital mâle.*

Les processus qui la provoquent interviennent soit au cours de la vie embryonnaire, soit pendant le développement post-natal pré ou post-pubertaire. Les altérations les plus graves (absence d'acini prostatiques ou de certaines parties de la vésicule séminale et des canaux déférents) sont liées à l'action des œstrogènes au cours de l'embryogenèse, comme en témoignent les travaux de RAYNAUD (1942 b). L'atrophie de la glande interstitielle, constatée par RAYNAUD dans le testicule du nouveau-né, suggère que les œstrogènes inhibent la sécrétion testiculaire fœtale, responsable, normalement, du développement des ébauches considérées. Toutefois, il est difficile de savoir si les œstrogènes agissent directement

sur le testicule, ou bien par l'intermédiaire de l'hypophyse fœtale.

D'autres anomalies, notamment celles qui intéressent l'état de stimulation des différents épithéliums sexuels, ou les organes génitaux externes, semblent pouvoir être attribuées à une déficience de la sécrétion testiculaire post-natale, avant ou après la puberté. La sécrétion de testostérone par le testicule au cours des premiers jours de la vie a été établie par DES GOUTTES (1964). L'inhibition du tractus mâle étant acquise à la puberté, celle-ci pourrait être la conséquence d'une diminution des sécrétions hormonales testiculaires, de la naissance à la puberté, qui serait la continuation de la déficience hormonale embryonnaire.

Comme les altérations des structures mâles persistent à l'âge adulte, le problème se pose de l'intensité de la sécrétion androgène du testicule ectopique après la puberté. D'après les travaux d'ENGBERG (1949), qui portent sur 200 observations d'ectopie bilatérale chez l'Homme, le taux des androgènes serait intermédiaire entre celui des hommes normaux et celui des hommes castrés. RAMENGI (1959) rapporte un taux diminué de 17-cétostéroïdes chez de jeunes enfants impubères cryptorchides. Par ailleurs, le taux des gonadotrophines serait supérieur à la normale chez l'Homme atteint de cryptorchidie (voir CENDRON, 1957). Chez la souris cryptorchide, il n'a pas été possible de mettre en évidence une diminution de la sécrétion androgène du testicule après la puberté, en effet, la vitesse de croissance des voies génitales et des glandes annexes mâles, entre la puberté et l'âge adulte, est tout à fait comparable chez les cryptorchides et chez les témoins; de plus, la glande interstitielle ne montre qu'exceptionnellement des signes d'involution.

b) *Persistence des structures
génitales femelles
chez le mâle adulte intersexué.*

1° CAUSES DU MAINTIEN DES STRUCTURES FEMELLES CHEZ LE MÂLE. La castration de l'embryon mâle, réalisée par JOST (1947 *a* et *b*) et par RAYNAUD et FRILLEY (1946 et 1947), a prouvé que la sécrétion hormonale du testicule fœtal est responsable de la régression des canaux de Müller et de la différenciation du sinus uro-génital en un canal indivis, l'urètre. On peut donc supposer que les œstrogènes, qui d'après RAYNAUD (1942 *b*) inhibent la glande interstitielle, provoquent un ralentissement des sécrétions hormonales du testicule fœtal, qui alors sont insuffisantes pour assurer une régression totale des ébauches femelles. D'autre part, RAYNAUD (1956 et 1959) a montré que les œstrogènes sont capables de stimuler directement le développement du canal de Müller chez l'embryon femelle de souris âgé de 14 à 16 jours. Ainsi, la possibilité d'une stimulation directe par les œstrogènes des canaux de Müller des embryons mâles ne peut être exclue.

Il existe des arguments en faveur de chacun de ces deux mécanismes qui pourraient être complémentaires.

Avec les fortes doses d'œstradiol (5 000 μ g), il y a ralentissement des sécrétions hormonales du testicule fœtal, puisqu'elles produisent l'inhibition du tractus génital mâle. Dans ce cas, le mécanisme d'action indirect des œstrogènes intervient probablement. Un autre argument est fourni par le fait que les parties craniales des cornes utérines n'apparaissent qu'avec les fortes doses d'œstradiol, ce qui est en accord avec les effets inhibiteurs locaux du testicule

embryonnaire sur le canal de Müller, décrits par JOST (1947 *b*).

Les doses d'œstradiol comprises entre 100 μ g et 1 000 μ g n'ont pratiquement aucune action sur le tractus génital mâle, alors que des structures femelles persistent. Ceci peut être retenu comme un argument en faveur d'une action directe de l'œstradiol sur les ébauches femelles; mais on pourrait aussi invoquer la nécessité d'une dose plus élevée d'hormone testiculaire pour inhiber les canaux de Müller que pour maintenir les canaux de Wolff d'après les conclusions de JOST (1950).

2° DÉVELOPPEMENT POST-NATAL DU TRACTUS GÉNITAL FEMELLE CHEZ LE MÂLE. L'évolution des structures génitales femelles, chez le mâle adulte, pose de nombreux et intéressants problèmes. A l'âge de 35 jours, ces structures ne sont pas des ébauches vestigiales, mais des organes différenciés et bien développés. De 35 à 90 jours, chez certains individus, ces structures gardent le même aspect, chez d'autres au contraire elles subissent spontanément un développement considérable et peuvent même être le siège d'une intense kératinisation. Les travaux d'ENGBERG (1949) faisant état d'une sécrétion accrue d'œstrogènes dans le cas de cryptorchidie bilatérale, il serait logique de penser que le testicule ectopique est responsable de ces phénomènes d'hypertrophie et de kératinisation. Les résultats de la castration des mâles intersexués, que nous avons pratiquée à la puberté, sont à la fois positifs et négatifs. En effet, la castration produit une nette atrophie des cornes utérines, dont le diamètre est réduit et l'endomètre et le myomètre peu différenciés, ce qui semble traduire une absence de sécrétion œstro-

génique. Par contre, l'utérus et le vagin, dans une proportion semblable à celle des animaux non castrés, se développent et se kératinisent en l'absence du testicule ectopique. L'hypertrophie de ces structures peut être attribuée à un phénomène mécanique dû à l'accumulation des cellules desquamées qui ne sont pas évacuées, puisque cet organe est clos; la kératinisation pourrait être secondaire à une sécrétion œstrogénique, d'origine surrénalienne par exemple, ou bien à une réaction particulière de l'épithélium sinusaire en dehors de toute influence hormonale. TAGASUGI (1963), TAGASUGI et coll. (1962 et 1964) ont établi chez la souris qu'un court traitement œstrogénique, dans les premiers jours après la naissance, provoque chez de nombreuses femelles une kératinisation vaginale persistante, qui n'est interrompue ni par la

castration seule, ni par la castration associée à la surrénalectomie ou à l'hypophysectomie. La kératinisation vaginale obtenue dans ces conditions paraît, après le traitement initial, indépendante de toute sécrétion d'œstrogènes. TAKEWAKI (1964) a retrouvé des phénomènes analogues chez le rat. TAGASUGI (1964), TAGASUGI et KIMURA (1964) décrivent en outre des modifications persistantes de l'épithélium vaginal de la ratte après injection post-natale d'œstrogènes, d'androgènes ou de progestérone. Il est donc possible d'invoquer chez la souris mâle intersexuée un processus analogue : la sécrétion œstrogénique du testicule ectopique déclencherait la kératinisation utéro-vaginale, qui deviendrait ensuite une réaction particulière et irréversible de l'épithélium vaginal, indépendante de toute sécrétion hormonale.

RÉSUMÉ

L'injection d'œstrogènes à la souris gravide détermine, chez les descendants mâles, étudiés à la puberté et à l'âge adulte, des malformations caractéristiques de l'appareil génital, qui réalisent un véritable pseudo-hermaphrodisme mâle défini par la cryptorchidie, l'inhibition plus ou moins importante du tractus génital mâle et la persistance de structures génitales femelles.

La fréquence de ces anomalies augmente proportionnellement à la dose d'œstradiol injectée.

Les lésions du tube séminifère et de la glande interstitielle du testicule ectopique sont d'autant plus graves que la position du testicule est plus haute.

De nombreux intersexués sont stériles à l'âge adulte.

Le tractus génital mâle des intersexués subit, entre la puberté et l'âge adulte, un

certain développement qui, toutefois, ne comble jamais l'inhibition constatée à la puberté.

Les structures génitales femelles des pseudo-hermaphrodites mâles peuvent former un tractus génital femelle complet, bien différencié et fonctionnel, avec trompes, cornes utérines, utérus et vagin; de faibles doses d'œstradiol suffisent pour faire apparaître ces structures femelles à côté d'un tractus génital mâle normal.

Le tractus génital femelle est capable de réagir aux œstrogènes exogènes et de s'hypertrophier spontanément entre la puberté et l'âge adulte, probablement sous l'influence œstrogénique du testicule ectopique.

Diverses interprétations sont proposées pour expliquer la cryptorchidie et le pseudo-hermaphrodisme mâle provoqués par les œstrogènes.

SUMMARY

Genital malformations in adult mice resulting from prenatal oestrogenic action. — I. The male (male pseudo-hermaphroditism).

Oestrogens, injected into the pregnant mouse, induced, in the male progeny, typical malformations of the genital tract, when examined at puberty or maturity, authentic male pseudohermaphroditism was seen, characterized by cryptorchidism, more or less complete inhibition of the male genital tract and persistence of the female genital structures.

The frequency of these abnormalities increased with the dose of oestradiol used.

Changes in the seminiferous tubules and the interstitial gland of ectopic testes are the most marked as the position of the testis is higher.

Many adult intersexes are sterile.

Between puberty and maturity, the male genital tract undergoes some development, which, however never compensates for the inhibition seen at puberty.

The genital female structures in male pseudohermaphrodites may constitute a complete female genital tract, both well-differentiated and functional, with fallopian tubes, uterine horns, uterus and vagina. Only low doses of oestradiol are sufficient to give these female structures by the normal male genital tract.

Between puberty and the mature adult, the female genital tract is responsive to exogenous oestrogens and shows spontaneous hypertrophy, probably under the oestrogenic influence from the ectopic testis.

BIBLIOGRAPHIE

- ALLEN (E.), FRANCIS (B. F.) and CRAIG (C. W.), 1925. — The effects of injections of the ovarian follicular hormone and active extracts of human placenta upon pregnant and lactating rats, their embryos and youngs. *Anat. Rec.*, **29**, 379.
- ARAI (Y.), 1964. — Long-lasting effects of early post-natal treatment with estrogen on pituitary-gonadal system in male rats. *Endocrinol. Japan*, **11**, 153.
- BURNS (R. K.), 1939 a. — Sex differentiation during the early pouch stages of the opossum (*Didelphys virginiana*) and a comparison of the anatomical changes induced by male and female hormones. *J. Morphol.*, **65**, 497.
- 1939 b. — Effects of female sex hormones in young opossums. *Proc. Soc. exper. Biol. Med.*, (N. Y.), **41**, 270.
- 1940. — Histological reactions of the urinogenital sinus and its derivatives to sex hormones in young opossums. *Anat. Rec.*, **76**, 83.
- 1942 a. — Hormones and experimental modification of sex in the opossum. *Biological Symposia*, **9**, 125.
- 1942 b. — The origine and differentiation of the epithelium of the urinogenital sinus of the opossum, with a study of the modifications induced by oestrogens. *Contr. Embryol. Carnegie. Inst. Washington*, **30**, 63.
- 1942 c. — Hormones and growth of the parts of the urinogenital apparatus in mammalian embryos. *Cold spring Harbor symposia Quant. Biol.*, **10**, 27.
- 1950. — Sex transformation in the opossum : some new results and a retrospect. *Arch. Anat. micr. Morphol. exper.*, **39**, 467.
- 1955. — Experimental reversal of sex in the gonads of the opossum *Didelphys Virginiana*. *Proc. Nat. Acad. Sci.*, **41**, 669.
- 1956. — Transformation du testicule embryonnaire de l'opossum en ovotestis ou en « ovaire » sous l'action de l'hormone femelle, le dipropionate d'oestradiol. *Arch. Anat. micr. et Morphol. exper.*, **45**, 173.

- CENDRON (J.), CANLORBE (P.), BORNICHE (P.) et PUJOL (J.), 1957. — Les cryptorchidies. *La fonction endocrine du testicule*, p. 295. Masson et C^{ie}, édit., Paris.
- CHARNY (C. W.), 1957. — Anomalies du développement morphologique du testicule dans la puberté et la prépuberté. *La fonction endocrine du testicule*, p. 493. Masson et C^{ie}, édit., Paris.
- COURRIER (R.), 1924. — Nouvelles recherches sur la folliculine. Contribution à l'étude du passage des hormones au travers du placenta. *C. R. Acad. Sci.*, 2192.
- 1930. — Recherches sur le mécanisme de la crise génitale du nouveau-né. *Proc. 2nd. Internat. Congr. for sex Research.*, London, p. 352.
- COURRIER (R.) et GROS (G.), 1932. — Crise génitale expérimentale chez la chatte nouveau-née. *C. R. Soc. de Biol.*, **110**, 1021.
- DANTCHAKOFF (V.), 1936. — Hormones sexuelles et rôle du placenta dans l'ontogenèse des mammifères. *C. R. Acad. Sci.*, **202**, 2179.
- 1938. — La folliculine dans l'histogenèse sexuelle des embryons de mammifères. *C. R. Acad. Sci.*, **207**, 1450.
- DELOST (P.) et TERROINE (T.), 1956. — Les troubles endocriniens de la carence en biotine. *Arch. Sci. Physiol.*, **10**, 17.
- DES GOUTTES (M. N.), 1964. — Etude de quelques effets de la castration pratiquée à la naissance chez le rat. *C. R. Soc. de Biol.*, **158**, 1260.
- ENGBERG (H.), 1949. — Investigations on the endocrine function of testicle in cryptorchidism. *Proc. Roy. Soc. Med.*, **42**, 652.
- GREENE (R. R.) et BURRILL (M. W.), 1939. — Modifications of embryonic sexual development obtained by giving large amounts of estrogens to the pregnant rat. *Amer. J. Physiol.*, **126**, 510.
- GREENE (R. R.), BURRILL (M. W.) and IVY (A. C.), 1938. — Experimental intersexuality: the production of feminized male by antenatal treatment with estrogens. *Science*, **88**, 130.
- 1939. — Experimental intersexuality: modification of sexual development of the white rat with a synthetic oestrogen. *Proc. Soc. exper. Biol. Med.*, **41**, 169.
- 1940. — Experimental intersexuality: the effects of estrogens on the antenatal sexual development of the rat. *Amer. J. Anat.*, **67**, 305.
- HAIN (A. M.), 1935. — The physiology of pregnancy in the rat: an hormonal investigation into mechanism of parturition. Effect on the female rat of the antenatal administration of œstrin to the mother. *Quart. J. exper. Physiol.*, **25**, 121.
- 1939. — Œstrogenic and androgenic substances in advanced pregnancy. *Quart. J. exper. Physiol.*, **29**, 139.
- HEINRICH (J.), POUMEAU-DELILLE (G.) et TRAMEZZANI (J. H.), 1964. — Action sur le tractus génital de la rate d'une dose unique de benzoate d'œstradiol administrée avant le 5^e jour de la vie. *Acta Anat.*, **59**, 141.
- JACOBSON (D.), 1965. — Some effects of sex hormones on the fetus and new born in relation to later reproductive function. *Acta Universitatis Ludensis II*, **17**, 1.
- JEAN (CL.), 1966. — Féminisation de la souris mâle adulte par injection d'œstrogènes à la mère gravide. *C. R. Soc. de Biol.*, **160**, 309.
- 1967 a. — Evolution des structures génitales de la puberté à l'âge adulte chez les pseudo-hermaphrodites mâles obtenus par injection d'œstrogènes à la souris gravide. *C. R. Soc. de Biol.*, **161**, 1057.
- 1967 b. — Action des œstrogènes sur la gestation et sur la croissance des descendants. 2^e thèse de Doctorat ès Sciences, Clermont-Ferrand.
- JEAN (CL.) et DELOST (P.), 1964 a. — Action d'une faible dose d'œstradiol injectée à la souris au 14^e jour de la gestation sur le développement sexuel post-natal des descendants. *J. Physiol. (Paris)*, **56**, 378.
- 1964 b. — Cryptorchidie congénitale par injection d'œstrogènes à la souris gestante. *C. R. Soc. de Biol.*, **158**, 2321.
- 1965 a. — Les anomalies du développement du testicule des descendants après injection d'œstrogènes à la mère gestante. *J. Physiol. (Paris)*, **57**, 634.
- 1965 b. — Œstrogènes et malformations sexuelles congénitales. *Gen. Comp. Endocrinol.*, **5**, abs. 51.
- 1967 a. — Lesions of the gonads and of the genital tract in adult mice after estrogen treatment of the pregnant mother. *Gen. Comp. Endocrinol.*
- 1967 b. — Stimulation par un traitement œstrogénique post-natal des structures génitales femelles obtenues chez la souris mâle adulte par injection d'œstradiol à la mère gravide. *J. Physiol. (Paris)*, **59**, 246.
- JOSR (A.), 1947 a. — Sur les effets de la castration précoce de l'embryon de lapin. *C. R. Soc. de Biol.*, **141**, 126.
- 1947 b. — Recherches sur la différenciation sexuelle de l'embryon de lapin: III. Rôle des gonades fœtales dans la différenciation sexuelle somatique. *Arch. Anat. micr. et Morphol. exper.*, **36**, 271.
- 1950. — Recherches sur le contrôle de l'orgagenèse sexuelle du lapin et remarques sur certaines malformations de l'appareil génital humain. *Gynécol. Obstét. (Paris)*, **49**, 44.

- LACASSAGNE (A.), 1933. — Métaplasie épidermoïde de la prostate provoquée chez la souris par des injections répétées de fortes doses de folliculine. *C. R. Soc. de Biol.*, **113**, 590.
- MAC LEOD (J.) and HOTCHKISS (R. S.), 1941. — The effect of hyperpyrexia upon spermatozoa counts in men. *Endocrinol.*, **28**, 780.
- MAQUEO (M.) and KINCL (F. A.), 1964. — Testicular histomorphology of young rats treated with œstradiol 17- β -benzoate. *Acta Endocrinol.*, **46**, 25.
- MAROIS (G.), 1968. — Action de la progestérone, de la testostérone et de l'œstradiol sur la distance ano-génitale et sur la différenciation sexuelle somatique du rat. *Biol. Méd. (Paris)*, **57**, 44.
- MOORE (C. R.), 1939. — Modification of sexual development in the opossum by sex hormones. *Proc. Soc. exper. Biol. Med.*, **40**, 544.
- MOREAU (M. G.), 1964. — Action des hormones sexuelles sur la différenciation sexuelle de la distance ano-génitale et du tubercule génital du fœtus de rat. *Arch. Anat. micr. et Morphol. expér.*, **53**, 367.
- PARKES (A. S.) and BELLERBY (C. W.), 1926. — Studies on the internal secretions of the ovary: II. The effect of injection of the œstrus producing hormone during pregnancy. *J. Physiol. (London)*, **62**, 145.
- RAMENGI (M.), 1959. — L'esplorazione della funzione androgenica gonadica nel bambino subpubere affetto di criptorchidismo bilaterale. *Clin. Pediat. Ital.*, **41**, 355.
- RAYNAUD (A.), 1939 a. — Etude de l'appareil génital (gonades, canaux de Wolff et de Müller) des souris mâles intersexuées obtenues par injection de dipropionate d'œstradiol à la mère en gestation. *C. R. Soc. de Biol.*, **130**, 1012.
- 1939 b. — Etude de l'urètre, des glandes annexes et des organes génitaux externes des souris mâles intersexuées. *C. R. Soc. de Biol.*, **130**, 1061.
- 1939 c. — Féminisation des embryons mâles de souris par injection de dihydrostilboestrol à la mère en gestation. *C. R. Soc. de Biol.*, **131**, 218.
- 1939 d. — Modifications apportées dans la structure histologique et la topographie de la région uro-génitale des souris nouveau-nées par l'injection d'œstradiol à la mère en gestation. *C. R. Soc. de Biol.*, **131**, 270.
- 1941. — Réactions du sinus uro-génital des embryons de souris aux hormones génitales injectées à la mère en gestation. *C. R. Acad. Sci.*, **213**, 187.
- 1942 a. — Recherches embryologiques et histologiques sur la différenciation sexuelle normale de la souris. *Bull. biol. France et Belgique*, suppl. 29.
- 1942 b. — Modification expérimentale de la différenciation sexuelle des embryons de souris par action des hormones androgènes et œstrogènes. Hermann et C^{ie}, édit., Paris.
- 1956. — Réaction précoce à l'hormone œstrogène des canaux de Müller du fœtus de souris. *C. R. Acad. Sci.*, **243**, 2144.
- 1957. — Sur le développement et la différenciation sexuelle de l'appareil gubernaculaire du fœtus de souris. *C. R. Acad. Sci.*, **245**, 2100.
- 1958. — Inhibition sous l'effet d'une hormone œstrogène du développement du gubernaculum du fœtus mâle de souris. *C. R. Acad. Sci.*, **246**, 176.
- 1959. — Quelques effets des hormones œstrogènes chez le fœtus de souris. *Arch. Anat. micr. et Morphol. expér.*, **48 bis**, 245.
- RAYNAUD (A.) et FRILLEY (M.), 1946. — Irradiation, au moyen des rayons X, des ébauches des glandes génitales de l'embryon de souris au 15^e jour de la vie intra-utérine. *C. R. Acad. Sci.*, **223**, 1189.
- 1947. — Effets sur le développement du tractus génital des embryons de souris, de la destruction des ébauches de leurs glandes génitales, par une irradiation au moyen des rayons X à l'âge de 13 jours. *C. R. Soc. de Biol.*, **141**, 1134.
- RAYNAUD (A.) et RAYNAUD (J.), 1958. — Effets sur l'appareil gubernaculaire des fœtus des hormones œstrogènes injectées à la souris gravide. *C. R. Soc. de Biol.*, **152**, 1461.
- SIMONIN (R.), TRIFAUD (A.), BERNARD (P.) et SCOTTO (J. C.), 1963. — La spermatogenèse de l'ectopie testiculaire. *Pathol. Biol.*, **2**, 1222.
- TAGASUGI (N.), 1963. — Vaginal cornification in persistent estrous mice. *Endocrinology*, **72**, 607.
- 1964. — Persistent changes in vaginal epithelium of ovariectomized mice induced by early post-natal injections of testosterone or progesterone. *J. Fac. Sci. Univ. Tokyo*, **4**, 398.
- TAGASUGI (N.) and BERN (H. A.), 1964. — Tissue changes in mice with persistent vaginal cornification induced by early post-natal treatment with estrogen. *J. Nat. Cancer Inst.*, **33**, 855.
- TAGASUGI (N.), BERN (H. A.) and DE OME (K. B.), 1962. — Nature of the vaginal cornification in persistent estrous mice. *Science*, **138**, 438.
- TAGASUGI (N.) and KIMURA (T.), 1964. — Hyperplasia of vaginal epithelium unaffected by ovariectomy in rats receiving early post-natal injections of estrogen. *J. Fac. Sci. Univ. Tokyo*, **4**, 381.

- TAKEWAKI (K.), 1964. — Persistent changes in uterus and vagina in rats given injections of estrogen for the first thirty post-natal days. *Proc. Japan Acad.*, **40**, 42.
- WIESNER (B. P.), 1934. — The post-natal development of the genital organs in the albino rat with a discussion of a new theory of sexual differentiation. *J. Obst. Gyn.*, **41**, 867.
- ZUCKERMAN (S.), 1940. — The histogenesis of tissues to sensitive œstrogens. *Biol. Rev.*, **15**, 231.
-

**ARCHIVES
D'ANATOMIE MICROSCOPIQUE
ET DE
MORPHOLOGIE EXPÉRIMENTALE**

COMITÉ DE RÉDACTION :

M. AVEL (BORDEAUX), J. BENOIT (PARIS),
R. COURRIER (PARIS),
R. COUTEAUX (PARIS),
E. FAURÉ-FREMIET (PARIS),
A. LACASSAGNE (PARIS),
J. TURCHINI (MONTPELLIER),
ET. WOLFF (PARIS).

SECRÉTAIRE DE RÉDACTION :

A. JOST (PARIS).

CONDITIONS DE PUBLICATION

Les *Archives d'Anatomie microscopique*
paraissent quatre fois par an, par fascicule de
80 à 96 pages avec de nombreuses figures et
planches hors texte.

ABONNEMENT ANNUEL (1968)

France et Zone franc F 80

ÉTRANGER :

Belgique et Luxembourg Fr. B. 1.071,50

Italie Lires 12.660

Autres pays F 100

également payables dans les autres monnaies, au cours
des règlements commerciaux du jour du paiement

Les règlements venant de l'étranger peuvent être faits par
l'une des voies suivantes :

- a) Chèque sur Paris d'une banque officielle.
- b) Virement par banque sur compte étranger.
- c) Mandat international.

MASSON & Cie, ÉDITEURS, 120, Bd St-Germain, PARIS (6^e)

PRINTED IN FRANCE